

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OVARİOHİSTEREKTOMİ YAPILAN KÖPEKLERDE
CERRAHİ YAKLAŞIMIN POSTOPERATİF VE OKSİDATİF
STRES İLE AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ**

VETERİNER HEKİM MERVE ALTOP

DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Oktay YILMAZ

Tez no:2019-010

2019-AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11.06.2019

Prof. Dr. İbrahim AYDIN

Selçuk Üniversitesi

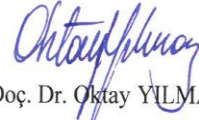
Jüri Başkanı



Doç. Dr. Duygu BAKİ ACAR

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye



Doç. Dr. Oktay YILMAZ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Merve ALTOP'un "Ovariohisterektomi yapılan köpeklerde cerrahi yaklaşımın postoperatif ve oksidatif stres ile ağrı üzerine etkisi" başlıklı tezi/...../2019 günü saat’da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği’nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Esma KOZAN

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Köpeklerde üremeye ilgili olarak ilk başta ovariohisterektomi gibi üremenin denetlenmesi konuları akla gelmektedir. Ovariohisterektomi operasyonu uygun cerrahi yaklaşım ve potansiyel komplikasyonları açısından oldukça bilinen bir operasyon olmasına rağmen operatörün tecrübesi, ensizyon hattının uzunluğu gibi sorular veteriner hekimler arasında tartışma konusu olmuştur. Bu noktada, sözü edilen çalışma ile ovariohisterektomi yapılan köpeklerde cerrahi yaklaşımın postoperatif ve oksidatif stres ile ağrı üzerine etkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Tez çalışmamda, laboratuvar analizlerinin yapılmasında desteklerini esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Aziz BÜLBÜL'e teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım sırasında sonsuz sabır gösteren ve manevi katkılarını esirgemeyen aileme ve arkadaşım Veteriner Hekim Meral KONCA'ya teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve kısaltmalar	vii
Çizelgeler dizini	viii
Şekiller dizini	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Köpeklerde Dişi Genital Organların Lokalizasyonu	1
1.2. Köpeklerde Kısırlaştırma Nedenleri	2
1.3. Kısırlaştırma Yöntemleri	3
1.3.1. Fiziksel Yöntemler	3
1.3.2. Kimyasal Yöntemler	3
1.3.3. Cerrahi Yöntem	4
1.3.3.1. Ovariohisterektomi Operasyon Tekniği	5
1.3.3.2. Ovaryohisterektomi Operasyonunda Erken ve Geç Dönem Komplikasyonları	6
1.3.3.2.1. Anestezi Riski	6
1.3.3.2.2. İntraoperatif ve Postoperatif Kanamalar	7
1.3.3.2.3. Ovaryum Kalıntı Sendromu	8
1.3.3.2.4. Stump Pyometra	8
1.3.3.2.5. İntestinal Obstrüksiyonlar	9
1.3.3.2.6. Üreter Ligasyonu	9
1.3.3.2.7. Üriner İnkontinans	10
1.3.3.2.8. Ensizyonel İyileşme Problemleri	10

1.3.3.3.	Postoperatif Ağrı	10
1.3.3.3.1.	Ağrının Tanımı	11
1.3.3.3.2.	Ağrının Fizyolojisi	12
1.3.3.4.	Stres Hormonları	15
1.3.3.4.1.	Dopamin	15
1.3.3.4.2.	Noradrenalin	16
1.3.3.4.3.	Adrenalin	16
1.3.3.4.4.	ACTH	16
1.3.3.4.5.	Kortizol	17

2. GEREÇ ve YÖNTEM 18

2.1.	Gereç	18
2.2.	Yöntem	18
2.2.1.	Anestezi Prosedürü	18
2.2.2.	Cerrahi Prosedür	19
2.2.3.	Serum Kortizol Düzeyinin Belirlenmesi	19
2.2.4.	Serum Toplam Antioksidan Durum ve Toplam Oksidan Durum Düzeylerinin Belirlenmesi	20
2.2.5.	Oksidatif Stres İndeksinin Belirlenmesi	20
2.2.6.	Ağrının Değerlendirilmesi	20
2.2.7.	İstatistiksel Analiz	22

3. BULGULAR 23

3.1.	Ensizyon Uzunluğu ve Operasyon Sürelerinin Değerlendirilmesi	23
3.2.	Serum Kortizol Düzeylerinin Değerlendirilmesi	23
3.3.	Serum Toplam Oksidan Durum ve Toplam Antioksidan Durum Düzeylerinin Değerlendirilmesi	25
3.4.	Oksidatif Stres İndeksi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	29
3.5.	Ağrı Skorlarının Değerlendirilmesi	30

4.	TARTIşMA	31
5.	SONUÇ	37
	ÖZET	38
	SUMMARY	39
	KAYNAKLAR	40
	ÖZGEÇMİş	47



SİMGELER VE KISALTMALAR

GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
LH	Luteinleştirici hormon
OHE	Ovariohisterektomi
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
A δ	Delta
A β	Beta
m/sn	metre /saniye
T	Taşıyıcı Hücre
ROS	Reaktif Oksijen Türü
UMPS	Melbourne Ağrı Skalası
CRF	Kortikotropik Hormon Salgılatıcı Faktör
CRH	Kortikotropik Hormon Salgılatıcı Faktör
TAS	Toplam Antioksidan Durum
TOS	Toplam Oksidan Durum
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
MM	Modifiye Melbourne Ağrı Sıkalası
COX	Siklooksijenaz İnhibisyonu
ng/dl	nanogram/desilitre
nmol/l	nanomol/litre
mmol/l	milimol/litre
i.v.	Damar içi
T-24	Operasyonun 24 saat öncesi
T	Premedikasyon Anı
T0	Operasyonun Hemen Bitimi
T ½	Operasyon Sonrası 30.Dk
T1	Operasyon Sonrası 1. saat
T2	Operasyon Sonrası 2. saat
T4	Operasyon Sonrası 4. saat
T6	Operasyon Sonrası 6. saat

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Modifiye Melbourne Ağrı Skalası	21
Çizelge 3.1. Operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde elde edilen kan örneklerinde serum kortizol (ng/dL) düzeyleri	24
Çizelge 3.2. Operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde elde edilen kan örneklerinde serum Total Oksidan Durum (µmol/L) düzeyleri	26
Çizelge 3.3. Operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde elde edilen kan örneklerinde serum Total Antioksidan Durum (mmol/L) düzeyleri	28
Çizelge 3.4. Operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde elde edilen kan örneklerinde Oksidatif Stres İndeksi (TOS/TAS) düzeyleri	29
Çizelge 3.5. Operasyon bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde Modifiye Melbourne Ağrı Skalası'na göre elde edilen ağrı skorları	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Dişi köpekte genital organların yerleşimi	2
Şekil 3.1. Kontrol ve deneme gruplarında serum kortizol (ng/dL) düzeylerinin operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerdeki değişimi	25
Şekil 3.2. Kontrol ve deneme gruplarında serum Total Oksidan Durum (µmol/L) düzeylerinin operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerdeki değişimi	27
Şekil 3.3. Kontrol ve deneme gruplarında serum Total Antioksidan Durum (mmol/L) düzeylerinin operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerdeki değişimi	29

1. GİRİŞ

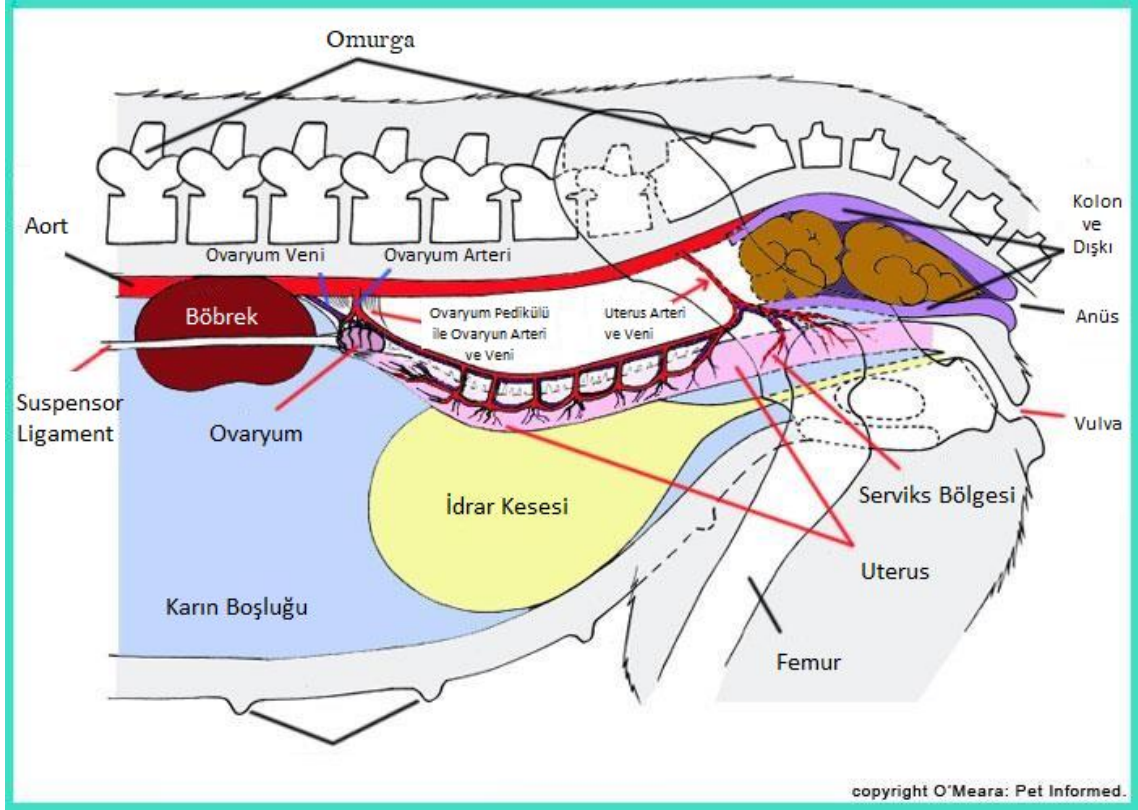
Köpeklerde üremeyeyle ilgili olarak ilk başta ovariohisterektomi gibi üremenin denetlenmesi konuları akla gelmektedir. Ovariohisterektomi operasyonu uygun cerrahi yaklaşım ve potansiyel komplikasyonları açısından oldukça bilinen bir operasyon olmasına rağmen operatörün tecrübesi, ensizyon hattının uzunluğu gibi sorular veteriner hekimler arasında tartışma konusu olmuştur.

1.1. Köpeklerde Dişi Genital Organların Lokalizasyonu

Vajina hariç köpeklerde dişi genital sistem organları karın boşluğunda yer alır. Köpeklerde vulva ile vajina arasında kalan reproduktif kanalın kaudal bölümüne vestibulum adı verilmektedir Vajina, serviks ile vestibulum arasında genişleme özelliğine sahip olan muskulomembranöz yapıdaki kanaldır. Serviks uteri 1.5-2 cm uzunluğunda ve pubisin ön sınırının birkaç cm önünde olup, onu abdominal boşluğa uzanan ve 3-5 cm olan korpus uteri takip etmektedir. Korpus uteri 1.4-3 cm uzunluğunda ve 0.8-1 cm çapındadır. Genellikle pelvik ve abdominal boşluk içerisinde uzanır ve pubisin anterior düzleminden başladıktan sonra birkaç cm içerisinde 2 ayrı kola ayrılır. Kornu uteriler linea albanın her iki yanında karın duvarına asılı halde dorsoventral yönde bulunur ve kornuların kraniyal ucu ovaryumlara direk olarak ligamentum propriya ile indirek olarak ise ligamentum latumuteri ile bağlanır (Şekil 1). Dişi hayvanların gonadları olan ovaryumlar, abdominal boşlukta böbreklerin kaudalinde yer almaktadır ve uzunlamasına oval görünen bir çift organdır (Johnston ve ark., 2001; Bencharif ve ark., 2010; Evans ve Lahunta, 2013).

Ovaryan ve uterin arterler ovaryumların beslenmesini sağlamaktadır. Ovaryum arteri kökenini aortadan alır ve daha geniştir. Ovaryum stromasının zengin vasküler ağından sorumludur. Ayrıca ovidukt ile kornu uterinin ön ucunu da beslemektedir. Ovaryum venöz dolaşımında ise vena ovarikadan gelen kanın, vena kava kaudalis veya ipsilateral vena renalis dökülmesi izlenir. Kan dolaşımı uterusu ovaryum ve uterus

arterleri sayesinde olmaktadır. İnternal iliak arterden köken alan uterus arteri, ligamentum latum uteri içerisinde seyreder ve uterusun kornu ve korpus bölümleriyle birçok bağlantı kurmaktadır. Uterus venleri ise kan akımını posteriyör vena kavaya bağlanarak yapmaktadır (Dyce ve ark., 1987; Johnston, 2001; Evans ve Lahunta, 2013).



Şekil 1.1. Dişi köpekte genital organların yerleşimi (Howard, 2018).

1.2. Köpeklerde Kısırlaştırma Nedenleri

Dişi köpek sahiplerinin proöstrüs kanamasının evde oluşturacağı görüntü ve kirlilikten rahatsız olması, östrüsteki dişi köpeğin evden uzaklaşma isteği ya da bölgeye erkek köpek çekmesi gibi davranış bozuklukları, hayvan sahiplerinin doğacak yavrulara bakma sorumluluğundan kaçması, istenmeyen çiftleşmelerin önüne geçmek istenmesi, zoonoz hastalıklardan korunma ve mücadelede oluşan ekonomik kayıpların giderilmesi (sahipsiz sokak köpeklerinde mücadele gerekliliği), bazı hastalıkların proflaktik olarak önlenmesi ve tedavisinde meydana gelecek ekonomik ve manevi kayıpların giderilmesi,

meme neoplazmları, prolapsus vajina ve uteri olguları, yalancı gebelikler, pyometra olguları, metritis olguları, diabetes mellitus, köpeklerde nüfus kontrolünün sağlanması ve fazla nüfusun getireceği ek ekonomik yükün hafifletilmesi amacı ile yapılan kısırlaştırmalar nedenleri arasında sayılmaktadır (Aslan ve Güngör, 2013).

1.3. Kısırlaştırma Yöntemleri

Köpeklerde üreme fonksiyonları daimi ya da geçici olarak engellenebilmektedir. Bazı hayvan sahipleri östrüsü ertelemek ya da baskılamak amaçlı üreme fonksiyonlarının geçici olarak engellenmesini isteyebilirken, bazıları da çeşitli bireysel nedenler (yavru istememe, agresif davranışlar) ve gebelikten dolayı oluşabilecek yan etkilerden dolayı üreme faaliyetlerinin daimi olarak engellenmesini isteyebilir. Barınak ve belediye gibi kuruluşlarda üremenin önüne geçebilmek için çeşitli üreme kontrol programları ile geri dönüşümsüz olarak üreme fonksiyonlarını ortadan kaldırmaktadır (Romagnoli ve Sontaş, 2010).

1.3.1 Fiziksel Yöntemler

Dişi köpeklerde gebeliği önleyici amaçla vaginal ve intrauterin araçlar geliştirilmiş fakat uygulama güçlüğü cihazın çıkarılmasındaki zorluklar, retensiyon, vajina duvarında perforasyon, enfeksiyon ve yangısal olaylar gibi problemler ile birlikte cervix'in vaginal yolla geçilmesinin kolay olmamasından dolayı, bu yöntemler pratiğe aktarılamamıştır. Ayrıca dişi hayvanları kızgınlık (östrüs) dönemlerinde kapalı olarak tutmakta fiziksel yöntemler arasında sayılmaktadır (Concannon, 1995; Verstegen ve Onclin, 2002).

1.3.2. Kimyasal Yöntemler

Bazı steroid hormonlar dişi köpeklerde seksüel siklusu baskılamaktadır. Bunlar doğal

steroidler, progesteron ve testosteron ile bu steroidlerden elde edilen hormonların sentetik türevleridir (Concannon ve Meyers-Walle, 1991; Concannon, 1995).

GnRH antagonistlerinden olan detireliks asetat gibi, FSH ve LH hormonlarının salgılanmasını durdurup, ovarium steroidlerinin salgılanmasını azaltarak kontrasepsiyon sağlarlar. Bu şekilde hayvan anöstrüs dönemine girer. Ancak yüksek doz kullanımını gerektirmesi ve uygulamayla güçlüğündeki problemler, GnRH antagonistlerinin köpek ve kedilerdeki kullanımını sınırlamaktadır (Ünal, 2003).

Nafarelin, leuprolit, deslorelin ve buserelin gibi sentetik GnRH agonistleri, implant olarak uygulanır ve bu preparatlarında anötrüs döneminde uygulanması gerekir. GnRH agonistleri hipofizden gonadotropinlerin üretimini ve salınımını sağlarlar. Ancak tam aksine, uzun süreli dozlarda kullanıldıklarında, uyarıldıktan bir süre sonra gonadal aksisi geriye dönüşümlü olarak engellerler (Verstegen ve Onclin, 2002; Ünal, 2003). Östrüs döneminde çiftleşme gerçekleşmediyse implantın mutlaka çıkarılması gerekir. Çıkarılmadığı zaman abortus veya rezorpsiyonlara ve hatta uterus patolojilerine neden olabilir (Aslan ve Güngör, 2013).

İmmunokontrasepsiyon belirli bir süre için reproduktif bir proteinin kullanılmasıyla, hayvanlarda kontrasepsiyona neden olarak humoral bir immün cevabın üretilmesidir. Bu zaman zarfı sonunda dolaşımdaki immunglobulin miktarı azalmakta ve hayvan yeniden fertil hale dönmektedir (Fayrer-Hosken ve ark., 2000).

1.3.3. Cerrahi Yöntem

Ovariohisterektomi, uterus ve iki ovaryumun da uzaklaştırılması olarak tanımlanır ve köpeklerde cerrahi kısırlaştırma amacıyla önerilen ve kullanılan yaygın yöntemdir. Temel prensip, operasyonun en kısa sürede tamamlanması, dokuların mümkün olduğunca az manüple edilemsi ve operasyon anındaki kanamaların kontrol altına alınmasıdır (Kustritz, 1999). İdeal kısırlaştırma yaşı, yaklaşık 6-8 aylık olarak değerlendirilmektedir. Günümüzde kullanılan anestezi yöntemleri ve ekipmanları ile,

erken dönemde yapılan kısırlaştırma operasyonunun (6–14 haftalık) veya prepubertal ovariohisterektominin hastada daha az strese neden olduğu, morbidite ve mortalite oranlarının postpubertal ovariohisterektomi operasyonundan daha az olduğu, operasyonun uzun sürmediği, anestezi ve postoperatif toparlanma evresinin daha kısa olduğu öne sürülmektedir (Kustritz, 1998).

Ayrıca 24 haftadan küçük yaşta yapılan ovariohisterektomi operasyonunun prepubertal ovariohisterektomiden daha güvenli olduğunun söylenmesi oldukça zordur. Ovariohisterektomi ameliyatı köpek ve kedilerde sürekli yapılan bir abdominal ameliyat olsa da, hastanın preoperatif risk faktörlerine, operatörün tecrübesine, mevcut hastalıklarına bağlı olarak da operasyon esnasında veya sonrasında bazı komplikasyonlar oluşabilmektedir (McEntee, 1990; Johnston, 1991).

Anesteziden kaynaklanan komplikasyonların yanında yaranın açılması, ensizyon bölgesinde enfeksiyon, ovarium ve uterus arter ve venlerinin tam olarak ligatüre edilmemesi veya kopması sonucu kanamaların oluşması, üreterin yanlışlıkla bağlanması sonucu hidronefroz, üreter ile vajinal kanalın yanlışlıkla bağlanmasından kaynaklanan üreterovajinal fistül oluşumu ve idrar tutamama, uterus veya ovaryumdan kalan parçaların granuloması (stump piyometra), dikiş malzemesine karşı dokunun gösterdiği reaksiyon, ovaryumlardan parça kalması sonucu östrüsün tekrar görülmesi, intestinal veya peritoneal yapışmalar gibi önemli komplikasyonlar görülebilmektedir (McEntee, 1990; Johnston, 1991).

Köpek ve kedilerde şuanki koşullarda, cerrahi yöntem, özellikle sokak hayvanlarını üremesinin kontrolü ile mücadelede en etkili ve kalıcı çözüm olarak kabul edilmektedir. Ayrıca yan etkisi olmayan ucuz ve uygulanabilirliği kolay olan kontraseptif yöntemler araştırılmaya devam etmektedir.

1.3.3.1.Ovariohisterektomi Operasyon Tekniği

Genel anestezi sağlandıktan sonra hayvanların karın bölgesinin ventrali traş edilerek

cerrahi işlem için aseptik şartlarda hazırlanır. Göbek sikatriksi ile pubikal kemer arasındaki bölge linea alba boyunca üç eşit parçaya ayrılarak orta 1/3'lük bölümden deri ensizyonu gerçekleştirilerek ensizyonu gerçekleştirilir. Linea alba ensize edilerek karın boşluğuna ulaşılır. Uterus kancası yardımıyla kornu uteriye ait ligament tutularak uterus dışarı çekilir. Her iki ovaryum ile serviks uterinin kranialine ligatür konularak kornu uteriler ve ovaryumlar uzaklaştırılır. Median hattaki laparotomi kesisi rutin cerrahi kurallara göre kapatılır.

1.3.3.2. Ovaryohisterektomi Operasyonunda Erken ve Geç Dönem Komplikasyonları

Ovaryohisterektomi uygun cerrahi yöntem ve olası komplikasyonları açısından oldukça bilinen operasyonlardan birisidir (Burrow ve ark, 2005). Komplikasyonlar çoğunlukla yanlış zamanda operasyon yapma ve hatalı cerrahi uygulamalar nedeniyle oluşur ve dikkatli ve doğru cerrahi teknikle kolayca önlenabilir (Howe, 2006). Bu erken dönem komplikasyonların başında anesteziden kaynaklanan sorunlar ve çeşitli kanamalar sayılabilir. Operasyon sonrası dönem komplikasyonları özel veya genel, geç veya erken dönem komplikasyonları gibi başlıklarda incelenebilmektedir. Bütün sölyotomi içeren prosedürlerde görülebilecek genel komplikasyonlara (abdominal fıtık, ensizyon hattının açılması/enfeksiyonu ve peritonitis) ek olarak ovaryan pediküller, asıcı bağlar veya uterustan gelen kanamalar, ovaryan remnant sendrom, uterine stump pyometra, inflamasyon ve granuloma, absorbe olamayan dikiş malzemesine bağlı fistül oluşumu, üreter ligasyonu, obezite ve idrar kaçırma gibi spesifik komplikasyonlar oluşabilir (Burrow ve ark., 2005; Goethem ve ark., 2006; Bencharif ve ark., 2010; Kustritz, 2012).

1.3.3.2.1. Anestezi Riski

Anestezi için genel kurallara uygun anestezik seçimi, doğru miktarda ve dozda uygulaması ve sürenin minimum seviyede tutulmasıdır. Altı ay ile beş yaş arası göz önünde bulundurulduğunda diğer tüm yaş gruplarında risk artmaktadır, geriatric hastalarda ise maksimum seviyeye ulaşmaktadır. Bunların yanı sıra, tüm hayvanlarda

özellikle de çok genç olanlarda yüksek doz uygulamadan kaçınmak için hayvanın vücut ağırlığı tam olarak bilinmelidir. Yine anestezi sırasındaki vücut ısını korumanın önemli olduğu ve hipotermi morbidite ve mortalite olasılığını önemli derecede artırdığı unutulmamalıdır (Kustritz, 2012).

1.3.3.2.2. İntraoperatif ve Postoperatif Kanamalar

Ovariohisterektomi sonrası görülebilecek en erken ve en yaygın komplikasyonlar arasında ovaryum ve servikal ligament hattındaki ligatürlerden kaynaklı kanamalar, vulvadan gelen kanlı akıntılar, ensizyon hattının açılması ve enfeksiyon kapması, yalancı gebeliğin oluşması, nadiren de olsa peritonitis oluşma riski sayılabilmektedir (Kustritz, 2012).

Hemorajiler, OHE sonucu görülebilen en erken komplikasyonlardan biri ve ölümlerin en önemli sebebi olarak bildirilmektedir. Operasyondan kaynaklanan kanamalar bazen kolaylıkla önlenbilse de çok şiddetli olgularda ölüm riski artmaktadır (Burrow ve ark, 2005; Kustritz, 2012). Çalışmalarda operasyon sırasında veya sonrasında karın boşluğunda oluşan kanamalar % 6.4-20 oranında kaydedilmektedir. Kanama meydana gelen operasyonlarda köpeklerin 22.5 kg'dan fazla olması ve tecrübesiz operatörlerin operasyonları yaptığı dikkati çekmektedir (DeTora ve McCarthy, 2011; Kustritz, 2012).

Operasyon anında oluşan hemorajiler ovaryan pedikül, uterus pedikülü, uterus arterleri, asıcı ligamentler ve karın duvarından kaynaklanabilmektedir. Ayrıca östrüs dönemindeki bir hayvanın östrojenin etkisi altında olması ve operasyon süresinin uzaması kanamanın görülme riskini artırmaktadır. Operasyon sırasında kanamaların engellenmesi amacıyla palpasyon ve ligatür uygulamalarında özen gösterilmeli ve her atılan ligatür kontrol edilip kanamanın olmadığı anlaşıldıktan sonra dokular abdominal boşluğa dikkatlice bırakılmalıdır (Goethem ve ark., 2006; Howe, 2006; DeTora ve McCarthy, 2011; Kustritz, 2012).

Operasyon esnasında koagülopati oluşırsa buna neden olan hematolojik nedenler tanımlanıncaya kadar gaz tamponlar ile basınç yapılmalı ya da elektrokoterizasyon, hemostatik pens ve ligatür ile kontrol sağlanmalıdır. Bunlara ek olarak kanama bölgesine lokal adrenalin, parenteral K vitamini ve transamik asit ile kanama azaltılmalı ve durdurulmalıdır (Teke ve Keskin, 2008).

1.3.3.2.3. Ovaryum Kalıntı Sendromu

Ovaryum kalıntı sendromu, OHE sonrası abdomende kalan fonksiyonel ovaryum parçasının oluşturduğu proöstrüs belirtilerinin görüldüğü ve bazen de progesteron ve östrojen üretimi sonucunda oluşan yalancı gebelikler ile karakterize önemli bir komplikasyondur (Sangster, 2005; Howe, 2006; Kırşan ve ark, 2013). Semptomlar operasyondan sonraki 2 hafta ile 3 yıl arasında değişen zaman aralığında ortaya çıkar. Klinik olarak proöstrüs ve östrüs belirtilerinden vulvanın şişmesi, kanlı vajinal akıntı gibi fizyolojik belirtiler ile işaretleme gibi davranışsal değişiklikler görülebilir. Bütün bu belirtilerin sonucunda bazı hayvanlar çiftleşmeye izin verirler ama gebelik şekillenmez. Operasyon alanının iyi görülmemesi, ligatürlerin yetersiz olması ve yanlış yere uygulanması sağ ovaryumun aşağıda olan anatomik konumu ve kesilen ovaryum parçasının karın boşluğuna düşürülmesi, ovaryum remnant sendromunun hazırlayıcı sebepleri arasında sayılmaktadır (Wallace, 1991; Sangster, 2005; Ball ve ark, 2010; Yılmaz ve ark., 2015).

1.3.3.2.4. Stump Piyometra

Operasyon sırasında sırasında korpus uteri, kornu uteri veya ovaryum dokularının bir kısmının çıkarılmaması sonucu ortaya çıkan stump piyometra, artan progesteron hormonu ile hipertrofik hale geçen uterus kalıntısı ile karakterizedir (Howe, 2006; Adin, 2011; Sreenu ve ark., 2015).

Kistik endometriyal hiperplazi, stump piyometra patofizyolojisi ile benzerlik gösterir. Progesteron artışı, ovaryum dokusu kalıntılarından ileri gelebildiği gibi, dermatitleri tedavi etmek amacıyla hayvanlarda kullanılan progesteron preparatlarındanda meydana gelebilir (Howe, 2006). Dolayısıyla stump piyometra sadece uterus dokusunda parça kalmasıyla değil bazen de ovaryum kalıntı sendromu ile birlikte de görülebilmektedir. Histopatolojisi incelenen 12 stump piyometra olgusunun 11 tanesinde kistik endometrial hiperplazi de olduğu bildirilmektedir (Adin, 2011).

1.3.3.2.5. İntestinal Obstrüksiyonlar

Ovariohisterektomi operasyonu sonrası erken dönemde bağırsak obstrüksiyonu oluştuğunu gösteren çok sayıda çalışma ve rapor bulunmaktadır. Bu tıkanmaların, genellikle pediküllere atılan uygun olmayan dikiş materyalleri nedeniyle oluşan granulomlar ve apseler sonucu olduğu bildirilmektedir. Operasyona özel olmayan semptomlarla seyreden obstrüksiyonlarda granulomlar ve apseler idrar kesesi ile kolon arasındaki abdominal bölgenin palpasyonu ile birlikte ultrasonografi gibi görüntüleme teknikleri ile tespit edilebilmektedir (Adin, 2011).

1.3.3.2.6. Üreter Ligasyonu

Retroperitoneal alanda bulunan üreterler, böbreklerin kaudalinde gonadal arterlere çarpaz şekilde uzanırlar ve OHE operasyonu sırasında - özellikle idrar kesesi dolu ise - yanlışlıkla bağlanabilirler. Hatalı ligasyon sonucu böbreklerde hidronefroz ve atrofi şekillenebilir (Howe, 2006; Adin, 2011). Ürogenital sistemin anatomik yakınlığı fazla olmasına rağmen köpeklerde operasyon sonrası komplikasyonlar nadiren tespit edilmektedir. Bunun nedeni sağlıklı hayvanlarda tek taraflı üreter tıkanıklığının azotemiye yol açmamasıdır. Bildirilen vakalarda klinik bulgular oldukça çeşitlidir. Tek taraflı üreter kesilmesini takiben 5 gün sonrası üroabdomen bulgularıyla üreter hasarı olduğu, bazı olgularda ise dikiş reaksiyonlarına bağlı üreter sıkışması OHE

operasyonundan 1 ve 9 yıl sonrası üreter tıkanıklığına neden olduğu ifade edilmektedir (Adin, 2011).

1.3.3.2.7. Üriner İnkontinans

Ovariohisterektomi operasyonu sonrası en sık görülen ürolojik komplikasyonlardan biri olan idrar kaçırma, ovariohisterektomi sonrası 12 ay içerisinde görülebilir. Üriner inkontinans oluşumunda operasyon zamanı, köpeğin ırkı ve beden ağırlığı etkilidir. Üç aylıktan önce yapılan kısırlaştırma operasyonlarında, büyük ırk köpeklerde üriner inkontinans riskinin daha çok olduğu ortaya koyulmuştur (Reichler ve ark., 2004; Howe, 2006; DeTora ve McCarthy, 2011).

1.3.3.2.8. Ensizyonel İyileşme Problemleri

Bu konuda çok az çalışma yapılmıştır ve yapılan bu çalışmalar ensizyon hattındaki sorunların insidensinin, intra/postoperatif hemorajilerden daha fazla olduğu görülmüştür (Adin, 2011). Elektif OHE ile herhangi bir cerrahi sonrası yara enfeksiyonu görülme oranı birbirine benzer (% 2.2 – 5.7) olsa da, anestezi ve operasyon süresinin uzaması ile operasyon sonrası yara iyileşmesinde gecikme, derialtı şişkinlik oluşum oranında artış bildirilmektedir (Burrow ve ark, 2005; Adin, 2011).

1.3.3.3. Postoperatif Ağrı

Cerrahi müdahalelerden sonra operasyon sonrası dönemde ağrı oluşması kaçınılmazdır. Cerrahi müdahaleler için kullanılan anestezik ilaçların birçoğunun ağrı kesici özelliği yoktur, olanların ise etkinlik süreleri son derece kısadır. Bu yüzden postoperatif dönemde hayvanların, yaşam standartlarını artırmak için uygun ilaç ve uygulama yöntemi seçimi yapılarak ağrı oluşumunu engellenmeye yardımcı olunmalıdır. Oluşan bu ağrı sonucu metabolizmada birçok değişiklik meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin başında stres hormonları olarak bilinen noradrenalin, adrenalin, kortizol

ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyelerinde artış meydana gelmektedir. Bu hormonların artışı vücudun yaptığı ilk savunma mekanizmalarından biridir. Fakat bu hormonların sürekli salınımı sonucunda yara iyileşmesinin gecikmesi, bağışıklık sistemin zayıflaması gibi bir takım istenmeyen durumlar meydana gelmektedir. Önceden ağrının yararlı bir olay olduğu düşünülürdü. Hayvanın ağrılı bölgesini koruyacağı ve yara iyileşmesinin daha çabuk olacağına inanılırdı. Günümüzde ise ağrının metabolizmadaki yaptığı değişiklikler sonucunda iyileşme süresini uzattığı bilinmektedir (Odette ve Lesley, 2013).

Ağrı, şiddetine ve bölgesine göre canlılar için katlanılması zor duyuşsal bir olaydır. Duyusal bir olay olduğu için de hekim tarafından belirlenmesinde birtakım zorluklar bulunmaktadır. Bu zorlukların en önemlisi ağrının tarif edilmesi ve hastanın hangi şiddette ağrı duyduğunun belirlenmesidir. Her hastanın ağrı eşiği değişiklik göstermektedir. İnsan hekimliğinde ağrı derecelendirmesi için hastanın vermiş olduğu cevaplar çoğu zaman yeterli görülürken, hastanın cevap veremediği veya yaşının küçük olduğu durumlarda ağrı değerlendirmesi gözlem metodu ile yapılmaktadır. Hayvanlarda da cevap veme durumu olmadığı için en başarılı olarak uygulanan yöntem de gözlem yöntemidir. Kimi skalalar sadece hayvanların göstermiş olduğu davranış değişikliklerini baz alsa da, bu davranış değişiklikleri ile beraber fizyolojik bazı verilerin beraber değerlendirildiği skalalar daha başarılı sonuçlar vermektedir (Odette ve Lesley, 2013).

1.3.3.3.1. Ağrının Tanımı

Ağrı latince ‘*poena*’ kelimesinden köken alır ve ceza veya cezalandırma anlamına gelir. Bu kelime aynı zamanda ıstırap çekmek, acı, acı karşısında hissedilen iyi olmayan duyuş anlamına da gelmektedir. Ağrı, koruyucu bir davranış olarak çevredeki uyarının merkeze iletilmesi olarak tanımlanmaktadır (Duthie, 1994). Uluslararası Ağrı Araştırma Kurumu (The International Association for the Study of Pain), ağrıyı “gerçek ya da olası doku hasarına karşı, hoş olmayan duyuşsal ya da duygusal deneyim” olarak tanımlamıştır (Johnson ve ark., 1993; Duthie, 1994; Rainville, 2002; Horstman ve ark., 2004). Ağrı bir algılamadır. Doku hasarı olmasa bile canlılar böyle bir duygusal bozukluk varmış gibi davranabilirler. Ağrı bir yaralanmayı, yaralanmadan haberdar

olmayı ve yaralanmaya karşılık olarak davranışsal, duygusal ya da biyolojik değişikliklerin ortaya çıkışını gerektirir. Hayvanlarda ise aşağıdaki hallerden iki veya daha fazlası görülürse ağrıdan şüphe edilir:

- 1- Gerçek ya da gizli doku hasarı,
- 2- Davranışsal değişiklikler ve
- 3- Ağrı kesici ilaç tedavisinden sonra davranışlardaki düzelme (Dönmez, 1995).

Analjezi bilinç ve duyu kaybına neden olmadan ağrı duyusunun azaltılması veya tamamen ortadan kaldırılmasıdır. Başka bir deyişle analjezi ağrının durdulmasıdır. Hem etik hem de tıbbi nedenlerle veteriner hekim, gereksinim duyan her hastada analjezinin sağlandığından emin olmalıdır (Şanlı ve Kaya, 1994).

Ağrı fizyolojik (normal uyarım) ve patolojik (anormal uyarım) olarak iki şekilde oluşabilir (Duthie 1994). Fazla mekaniksel, termal ve kimyasal uyarılar fizyolojik ağrıya neden olabilir. Bu durum vücudun koruyucu savunma mekanizması olarak değerlendirilebilir. Fizyolojik ağrı ise yüksek uyarım eşiğine sahiptir. Ağrıya neden olan uyarı sona erdiğinde, fizyolojik ağrı da sona erer. Patolojik ağrı sinir sistemi hastalıklarında veya gerçek doku yıkımlanmasında ortaya çıkar. Patolojik ağrı fizyolojik ağrıdan aşağıdaki dört hususla ayırt edilir;

- a- Ağrı, görülür bir uyarı olmadan oluşabilir,
- b- Eşik değerin üzerindeki uyarı, abartılı bir cevap oluşturur ve ağrıya cevabı uzatır,
- c- Normal zararlı uyarının altında ağrı eşiği azalır ve
- d- Doku hasarı, ağrı veya hastalık bölgesinden farklı yerde hissedilir (Duthie, 1994).

1.3.3.3.2. Ağrının Fizyolojisi

Uyarı, dokunun homeostatik bütünlüğünü direkt ya da dolaylı olarak etkilediği zaman, otonomik (kan basıncında ve kalp atımında değişiklik) veya hormonal (adrenal ve salivasyon sekresyonunda artış) cevap ve ağrının subjektif oluşumu meydana gelir.

Doku bütünlüğünün bozulmasına neden olan, uyarıya noksiyus uyarı adı verilir. Ağrı nosiseptiv uyarı girişinin subjektif yorumlanmasıdır (Duthie, 1994; Sorkin ve Wallece, 1999).

Dokularda noksiyus uyarıları almaya yarayan duyu reseptörleri vardır. Nosiseptör adı verilen ve serbest sinir sonları diye de adlandırılan reseptörlerdir. Noksiyus uyarılar nosiseptörlere etki ederek sinir impulsları başlatılır. Bu olay, doku hasarı olduğunda veya böyle bir tehlike bulunduğunda, bu etkiye cevap olarak oluşur. Bazı yanıtlar bir tek uyarıya karşı oluşurken (örneğin, kimyasal veya termik uyarılara karşı) bazıları da birkaç değişik uyarıya karşı oluşur (Noyan, 1993; Duthie, 1994). Nosiseptörler mekanik, termik ve kimyasal uyarılar ile bunların dokularda meydana getirdiği hasar sonucu salgılanan kimyasal maddelere (prostaglandinler, lökotrienler, histamin, serotonin, bradikinin, proteolitik enzimler, kalidin asit, potasyum iyonu, hidrojen iyonu) duyarlıdırlar (Raja ve ark., 1988; Woo ve ark., 2004; Kroin ve ark., 2006).

Nosiseptörler hem derin hem de yüzeysel dokularda, periton, plöra, periosteum, subkondral kemik, eklem kapsülü, kaslar, tendolar, kan damarları ve bazı iç organlarda bulunurlar. Tehlikeli noksiyus uyarılara karşı oluşan sinirsel cevaba nosisepsiyon denir. Nosiseptörler uyanan etkene göre gruplandırılmıştır. Yüksek eşığe ve mekaniksel uyarılara, sahip olan unimodal reseptörler, termoreseptörler sıcağa, polimodal reseptörler birkaç değişik uyarıya (sıcak, soğuk, mekaniksel ve kimyasal) duyarlıdırlar (Raja ve ark., 1988; Noyan, 1993; Duthie, 1994; Paddelfort, 1999).

Ağrı reseptörleri mekanik, termal ve kimyasal uyarıları sinir uyarımına çevirirler ve oluşan bu ağrı sinyalleri bipolar sinir lifleri tarafından medulla spinalise ve beyne iletilir. Bu sinir lifleri iki tanedir; A δ (delta) lifleri, mekano sensitif reseptörlere ve mekanotermal reseptörlere bağlıdırlar. Hızlı fiberler olarak da adlandırılan bu sinirler miyelin kılıflıdırlar ve uyarıları 5-30 m/sn hızla iletirler. Doku hasarının oluşmasıyla birlikte akut, ani ve keskin yeri belli ağrı uyarısının taşınmasından sorumludurlar (Hızlı ağrı). Bu lifler orta veya düşük şiddetli uyarı tarafından bile aktive edilebilirler. Daha küçük ve miyelinsiz olan C lifleri, uyarıları mekanotermal reseptörlerden ve polimodal

reseptörlerden alırlar. C sinir lifleri uyarıları daha yavaş iletirler (0.5- 3m/sn). C lifleri doku hasarının oluşmasından hemen sonra ortaya çıkan ağrıdan; örneğin zonklamadan, yanmadan ya da sızlamadan sorumludurlar. Şiddetli, yavaş kaybolan ve yaygın ağrı duyusu oluşturlar (yavaş ağrı). Bunların alıcı alanları küçüktür ve C lifleri vücudun geneline yayılmışlardır. C liflerinin ağrı eşikleri yüksektir. Sadece nosiseptörlerle bağlantılı sinir liflerinin uyarılması ağrıyla sonuçlanır. Diğer reseptör tipleriyle bağlantılı sinir uyarılması sonucu ağrı duyusu oluşmaz (Noyan, 1993; Duthie, 1994; Sorkin ve Wallece, 1999). Ağrı iletiminde önemli role sahip bir diğer sinir lifi de A β (beta) lifidir. A β sinir lifleri; A δ ve C sinir liflerinden daha düşük uyarı eşiğine sahiptirler. Bunlar zararsız dokunma (temas ve basınç) duyusuyla ilgili, titreşimler, gıdıklanma basit dokunma olaylarını iletirler. A β sinir lifleri nosisepsiyonu hem azaltabilir hem de durdurabilir. A β sinir liflerinin merkezi sonları, hem yüksek merkezlere iletimden sorumlu hedef nöronlarda hem de hedef nöronlarda iletimi inhibe eden aracı nöronlardadır (Janssens ve ark., 1988; Duthie, 1994; Leake ve Broderick, 1998).

Ağrı somatik ve viseral olmak üzere ikiye ayrıldığında; somatik ağrı (gövdeye ait) hem A δ sinir fibrilleri ile hemde C sinir fibrilleri ile iletilir. Somatik ağrı deriden köken alıyorsa “superfisiyal ağrı”, kaslar, bağ dokusu, kemikler ve eklemlerden köken alıyorsa “derin ağrı” olarak adlandırılır. Somatik ağrı farklı olarak lokalize olabilir (Raja ve ark 1988). Viseral ağrı, sinir sonlarının yaygın uyarımları sonucu oluşur. Viseral ağrı sadece C sinir liflerinin uyarılması sonucu oluşur. Bu lifler yavaş ağrıları taşırlar ve yaygın ağrı duyumlarının oluşmasına neden olurlar. Viseral ağrı sinir sonlarının uyarımına sebep olan kan dolaşımındaki problemler, içi boşluklu organlardaki veya kanallardaki düz kas kasılmaları veya visera ve bunların asıcı bağlarındaki distensiyonlar sonucu oluşur. Bu değişimlerle beraber mide bulantısı, ateş ve halsizlikte gözlenir (Crane, 1987; Ness ve Gebhart, 1990; Noyan, 1993; Paddelfort, 1999; Al-Chaer ve Traub, 2002).

Paryetal yüzey olarak; göğüs, karın boşluğu ve retroperitoneal organlar çoğunlukla A δ (hızlı) ve C (yavaş) sinir lifleri bulunur. Böylece paryetal yüzeydeki nosiseptiv uyarımlar hem keskin, fokal ağrı ve sızı, hem de yaygın ve lokalize olmayan

ağrı şeklinde oluşabilir (Paddelfort, 1999).

Aδ ve C lifleri paleospinotalamik sistemin kökenini oluşturur. Aδ ve C liflerinin reseptör üniteleri birinci nörondur, hücre gövdeleri omuriliğin dorsal kök ganglionunda bulunur. Dorsal köke girdikten sonra dallara ayrılarak sinaps yaparlar (ikinci nöron). Birçok sinapstan sonra ikinci nöronun lifleri orta hattı geçer (bir kısmı aynı tarafta yukarı çıkar) ve ventrolateral kolonda yukarı doğru çıkarak beyin sapı (bulbus), orta beyin ve talamusa (ventrobazal nükleus) ulaşır. Birçok kaynaktan gelen impulslar talamusta birbirine yaklaşır. Üçüncü nöronlar talamustan kortekse yayılır. Bu lif sistemi tarafından beyine iletilen uyarılar bir ağrı deneyiminin oluşmasını sağlar. Aδ liflerinin aktivasyonu, yoğun, lokalize bir ağrı oluştururken, C liflerinin tekrarlayan ağırlı stimüluslarla aktivasyonu, lokalize edilemeyen, dayanılmaz, şiddetli ağrıya sebep olur (Crane, 1987; Ness ve Gebhart, 1990; Noyan, 1993; Paddelfort, 1999; Al-Chaer ve Traub, 2002).

Omuriliğin dorsal kökü hücre tiplerine, afferent bağlantılara ve histokimyasal durumlarına göre laminalara ayrılmıştır. Dorsal kök gri maddesi, birinci nöronların çoğunun sinaps yaptığı bölgedir. Dorsal kök 10 laminaya ayrılır ve bu laminalarda spesifik reseptör-sinir lifi üniteleri bulunur.

1.3.3.4. Stres Hormonları

1.3.3.4.1. Dopamin

Dopamin nörotransmitter bir amindir ve serbest sinir uçlarında bulunmaktadır. Tirozinden tirozin hidroksilaz enzimi ile dopa oluşur. Dopa'nın dekarboksilasyonu ile dopamin oluşumu meydana gelir. Dopamin de dopamin β-hidroksilaz ile noradrenaline dönüşmektedir. (Noyan, 1993; Kalaycıoğlu ve ark., 1998).

1.3.3.4.2. Noradrenalin

Böbrek üstü bezi medullasından salınan hormonlara genel olarak kateşolaminler denilir. Bunların %80'i adrenalin, geri kalanı noradrenalinini oluşturur. Noradrenalin aynı zamanda sempatik sinir uçlarından da salınır. Aminoasit türevi bir hormon olan noradrenalin stres durumlarında adrenalin ile birlikte kanda serbest yağ asidi miktarının artırılması, kas yorgunluğunun azalması ve kasılma gücünün artırılması, ter, gözyaşı ve tükürük bezi salgılarının artırılması gibi etki sağlar (Noyan, 1993; Queyras ve Carosi, 2004). Noradrenalin aderenal medullada Feniletanolamin N-Metiltransferaz enzimi katalizatörlüğünde adrenaline dönüştürölür (Kalaycıoğlu ve ark., 1998).

1.3.3.4.3. Adrenalin

Adrenalin de böbrek üstü medullasından salınan bir diğler hormondur ve adrenalin amino asit türevidir. Korku ve stres anlarında kana verilen adrenalin, perifer ve karaciğler damarlarında daralmaya neden olurken, çizgili kas damarlarında ise genişlemeye neden olur. Kandaki glukoz seviyesini yükseltir. İskelet kaslarının spazmını arttırır (Noyan, 1993; Jezzova ve ark., 1996; Queyras ve Carosi, 2004).

1.3.3.4.4. ACTH

Hipofiz bezi üç bölgeden oluşmaktadır. Adenohipofiz de denilen ön loptan ACTH hormonu salgılanır. Hipofiz bezi hipotalamus ile çok sıkı bir ilişkiye sahiptir. Yüksek sinir merkezleri tarafından periferden toplanan uyarılar değlerlendirilerek talamusa aktarılır. Talamusta toplanan uyarılar buradan hipotalamusa iletilir. Hipotalamusta ise nöroendokrin hücrelerden kortikotropik hormon saldırıcı faktör (CRF) salınır. Bu faktör kan yoluyla adenohipofize gelir ve buradan ACTH hormonunun dolaşım kanına salınmasını sağlar. ACTH kan yoluyla böbrek üstü bezlerden kortizol salınımını arttırır. Artan kortizol hipotalamus ve adenohipofizdeki CRF ve ACTH salgılayan hücreleri uyarak CRF ve ACTH salınımını engeller. Aynı zamanda artan ACTH hipotalamusu

etkileyerek CRF ve dolayısıyla kendi üretimini azaltır. Negatif geri kontrol denilen bu olayla dolaşımdaki kortizol miktarı sabit tutulmaya çalışılmıştır (Noyan, 1993; Kalaycıoğlu, 1998).

1.3.3.4.5. Kortizol

Böbrek üstü bezi korteksinde salgılanan önemli hormonlar, kortizol, aldesteron ve kortikosterondur. Kortizolün böbrek üstü bezi korteksinden salınmasını hipofiz bezinden salınan ACTH tarafından kontrol edilir. Vücudun dışından gelen uyarılar yüksek sinir merkezlerince işlenerek hipotalamusa gönderilir. Hipotalamustan CRF salgınır. Kan yoluyla hipofiz bezine gelen CRF, hipofiz ön lobundan kan dolaşımına ACTH salınmasını sağlar. Dolaşım kanıyla böbrek üstü bezi korteksine gelen ACTH, buradan kortizol oluşumunu ve salınımını uyarır (Noyan, 1993; Nicholson ve ark., 1998; Mehendale ve ark., 2004).

Sunulan çalışmada, köpeklerde operasyon süresi ve ensizyon uzunluğu gibi farklı ovariohisterektomi yaklaşımlarının postoperatif stres ve oksidatif stres ile birlikte postoperatif ağrı üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

Çalışmada, kliniğimize ovariohisterektomi (OHE) amacıyla getirilen yaşları 1-3 arasında olan ve ortalama 25 ± 2.1 kg canlı ağırlığa sahip farklı ırklardan toplam 24 adet dişi köpek kullanıldı. Kontrol grubunu (n=12) tecrübeli bir hekim tarafından operasyonu yapılan köpekler oluştururken, deneme grubunu (n=12) intörn öğrenciler tarafından operasyonu gerçekleştirilen köpekler oluşturdu. İntörn öğrenciler tarafından yürütülen operasyonların tecrübeli hekimin gözetimi altında yapılması sağlandı.

2.2. Yöntem

Sunulan çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi **Yerel Etik Kurul onayı** (AKUHADYK-156-16) sonrası yürütüldü. Çalışmaya dahil edilecek olan hayvanlar bir gün öncesinden elektif OHE için Veteriner Fakültesi, Hayvan Hastanesi bünyesinde bulunan hospitalizasyon ünitesinde gözetim altında tutuldu. Bütün köpekler çalışmaya başlamadan 8 saat önce aç bırakıldı.

2.2.1. Anestezi Prosedürü

Çalışma kapsamında bütün köpekler 0,3 mg/kg midazolam'ın (Dormicum, Roche, Türkiye) damar içi (iv) verilmesiyle premedike edildi. Premedikasyondan hemen sonra meloksikam (0.2 mg/kg, deri altı (sc), Maxicam, Sanovel, Türkiye) enjeksiyonu gerçekleştirildi. Sedasyon sağlandıktan sonra, 5 mg/kg dozda propofol (Propofol % 2, Abbot, Türkiye) i.v. yolla bolus uygulanarak anestezi indüksiyonu sağlandı ve olgular entübe edilerek anestezi cihazı ile bağlantısı (SMS 2000 Classic) gerçekleştirildi. Genel anestezi % 2 izofloran + oksijen karışımı ile devam ettirildi. Anestezi süresince bütün olgular monitörize edildi (Petaş KMA 800 Çok Kanallı Monitör).

2.2.2. Cerrahi Prosedür

Genel anestezi sağlandıktan sonra kontrol grubundaki hayvanların karın bölgesinin ventrali tıraş edilerek cerrahi işlem için aseptik şartlarda hazırlandı. Göbek sikatriksi ile pubikal kemer arasındaki bölge linea alba boyunca üç eşit parçaya ayrılarak orta 1/3'lük bölümden deri ensizyonu gerçekleştirilerek ensizyon uzunluğu ölçüldü. Deri ensizyonunun yapıldığı zaman kayıt altına alındı. Linea alba ensize edilerek karın boşluğuna ulaşıldı. Uterus kancası yardımıyla kornu uteriye ait ligament tutularak uterus dışarı çekildi. Her iki ovaryum ile serviks uterinin kranialine ligatür konularak kornu uteriler ve ovaryumlar uzaklaştırıldı. Median hattaki laparotomi kesisi rutin cerrahi kurallara göre kapatıldı. Son deri dikişinin yapıldığı zaman kaydedildi. Operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası 30. Dakikalar (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri sonraki analizler için 3.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek -20 °C'de muhafaza edildi. Operasyon sonrası hayvanlar hospitalize edildi ve 5 gün süre ile penisilin+streptomisin (20 mg/kg, i.m.) uygulanarak 10. günün sonunda operasyon hattındaki dikişler uzaklaştırıldı. Deneme grubundaki hayvanlar aynı anestezi, operasyon ve kan örneklemeleri prosedürlerinde intörn öğrenciler tarafından opere edildi. Bu gruptaki köpeklerde de ensizyon uzunluğu ve operasyon süresi kayıt altına alındı.

2.2.3. Serum Kortizol Düzeyinin Belirlenmesi

Bütün hayvanlardan alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda kortizol düzeyleri, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, duyarlılığı 2.5 ng/ml, ortalama intra ve interassay varyasyon katsayıları sırasıyla % 8.1 ve % 6.6 olan ticari bir kit yardımıyla ELISA metodu (EIA-1887, DRG, USA) ile ölçüldü.

2.2.4. Serum Toplam Antioksidan Durum ve Toplam Oksidan Durum Düzeylerinin Belirlenmesi

Toplam Antioksidan Durum (TAS) ve Toplam Oksidan Durum (TOS) düzeyleri ticari bir kit yardımı ile ELISA metodu (Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye) ile ölçüldü (Erel 2004, Erel 2005). Bu testlerde TAS kitinin duyarlılığının 4 µmol/L, ortalama intra ve interassay varyasyon katsayılarının sırasıyla % 3.3 ve % 2.8 olduğu ve TOS kitinin duyarlılığının 1.20 mmol/L, ortalama intra ve interassay varyasyon katsayılarının sırasıyla % 3.9 ve % 3.2 olduğu gözlemlendi.

2.2.5. Oksidatif Stres İndeksinin Belirlenmesi

Çalışmada kontrol ve deneme gruplarında tespit edilen TOS (µmol H₂O₂ Eq/L) değerlerinin, TAS (mmol Trolox Eq/L) değerlerine oranlanması ile elde edilen sonuçlar ile oksidatif stres indeksi belirlendi (Baysal ve ark 2012).

2.2.6. Ağrının Değerlendirilmesi

Bütün hayvanlarda ağrının değerlendirilmesi, gruplardaki hayvanların özelliklerini bilmeyen farklı bir kişi tarafından yapıldı. Ağrının değerlendirilmesi için Modifiye Melbourne (MM) Ağrı Skalası kullanıldı (Odette ve Lesley 2013). Her bir hayvanın operasyon bitiminde (T0), operasyon sonrası ½ saat (T ½) ile 1 (T1), 2 (T2), 4 (T4) ve 6. (T6) saatlerde ağrı kontrolleri Modifiye Melbourne Ağrı Skalası'na göre gerçekleştirildi (Çizelge 2.1). Ağrı skorlaması sonrasında 9 ve üzerinde skor gösteren köpeklere Butorfanol (0,22 mg/kg, iv Butomidol, Richter Pharma, Avusturya) enjeksiyonu planlandı.

Çizelge 2.1 Modifiye Melbourne Ağrı Skalası (Odette ve Lesley, 2013)

İrk: _____	Yaş: _____	Cinsiyet: _____	Canlı Ağırlık: _____							Toplam	
UMPS: _____											
	Zaman (Saat)	Skor	Op. öncesi	Op. Sonu	1/2	1	2	4	6	12	24
Kafesin dışında											
Ses çıkarma (sadece birini seçiniz)*											
Ses yok	0										
Hafif bağılıyor ve durgun	1										
Aralıklı bağılıyor	2										
Devamlı bağılıyor	3										
Postür											
a) Operasyon bölgesini koruyor	2										
b) Pozisyon (sadece birini seçiniz)											
Yan yatıyor	0										
Sternal pozisyon	1										
Oturuyor, ayakta veya rahat	1										
Ayakta ve başını sallıyor	2										
Hareket ediyor	1										
Anormal postür ve rahatsız devamlı pozisyon değiştiriyor	2										
Aktivite (sadece birini seçiniz)											
İstirahat halinde											
Uyuyor	0										
Yarı uyanık	0										
Uyanık	1										
Yemek yiyor	0										
Hareketli, devamlı huzursuz adım değiştiriyor	2										
Yuvarlanıyor ve huzursuz	3										
Kafesin içinde											
Mental durum (sadece birini seçiniz)**											
Aşırı sedatize ve durgun	0										
Uysal	1										
İnsanlara karşı ilgisiz	2										
Aşırı arkadaş canlısı	3										
Endişeli ve agresif	4										
Palpasyona yanıt (sadece birini seçiniz)											
Normal bölgenin palpasyonuna izin veriyor	0										
Bölgeye dokunmaya izin veriyor ancak uzaklaşınca gergin veya bölgeye bakıyor	1										
Bölgeye dokunulduğunda inilti artıyor veya ağrı duyuyor	2										
Bölgeye dokunulmasına izin vermiyor	3										
Ses çıkarma (sadece birini seçiniz)*											
Bağırmıyor	0										
Bağılıyor ancak oldukça sessiz ve inleme tarzında	1										
Dokunulduğunda bağılıyor	2										
Aralıklı bağılıyor	2										
Devamlı bağılıyor	3										
Toplam skor											

2.2.7. İstatistiksel Analiz

Sunulan çalışmada elde edilen verilerin Shapiro-Wilk değerlerine bakılarak normallik varsayımının sağlanıp sağlanmadığı araştırıldı (SPSS 16.0). Verilerin normal dağılım gösterdiğinin belirlenmesinin ardından grup içi değerlendirmede tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü ANOVA testi kullanılırken, gruplar arası değerlendirmeler t test ile gerçekleştirildi. Ensizyon uzunluğu, operasyon süreleri ve ağrı skorlarına ait veriler ortalama $\pm$ standart sapma (StD) olarak gösterilirken, serum kortizol ile serum TAS ve TOS düzeyleri ile OSİ değerleri ortalama $\pm$ standart hata ortalaması (SEM) şekilde verildi. İstatistiksel olarak önemlilik $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



3. BULGULAR

3.1. Ensizyon Uzunluğu ve Operasyon Sürelerinin Değerlendirilmesi

Sunulan çalışmada, kontrol grubunda gerçekleştirilen operasyonların 22.50 ± 4.50 dakikada tamamlandığı belirlenirken, deneme grubundaki operasyonların 58.50 ± 6.28 dakika içerisinde tamamlandığı tespit edildi. Operasyon sürelerinin gruplar arasında istatistiksel olarak fark oluşturduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Gruplarda yürütülen operasyonlarda ensizyon uzunluklarının kontrol grubunda 1.88 ± 0.17 cm olduğu tespit edilirken, deneme grubunda 10.75 ± 1.40 cm olduğu belirlendi ($p<0.001$).

3.2. Serum Kortizol Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Sunulan çalışmada kontrol ve deneme gruplarında elde edilen ortalama serum kortizol değerleri (ng/dL) Çizelge 3.1’de verilmektedir.

Kontrol grubunda, operasyondan 24 saat önce tespit edilen serum kortizol düzeyinin premedikasyon zamanındaki düzeye göre azaldığı izlenirken, bu değişimin istatistiksel olarak fark oluşturmadığı gözlemlendi. Diğer taraftan, operasyon sonundaki kortizol düzeyinin anlamlı şekilde yükseldiği belirlendi ($p<0.001$). Operasyondan yarım saat, bir ve iki saat sonra elde edilen örneklerde de kortizol seviyesinin 24 saat önceki ve premedikasyon sırasındaki değerlere göre yüksek seyrettiği gözlemlendi ($p<0.001$). Serum kortizol düzeyinin dördüncü saatte düştüğü ($p<0.001$) ve altıncı saatte de düşük seyreterek 24 saat önceki ve premedikasyon sırasındaki değerler ile istatistiksel olarak fark oluşturmadığı belirlendi. Deneme grubunda operasyondan 24 saat önce tespit edilen serum kortizol düzeyi ile premedikasyon zamanındaki değerler arasında istatistiksel olarak fark oluşmamasına rağmen sayısal olarak kortizol düzeyinin yükseldiği izlendi. Operasyonun hemen bitiminde ölçülen değerler ile yarım saat, bir, iki ve dört saat sonra elde edilen değerlerin premedikasyon sırasındaki değerlere göre yüksek olduğu belirlendi ($p<0.001$). Operasyon sonrası altıncı saatte ölçülen değerler

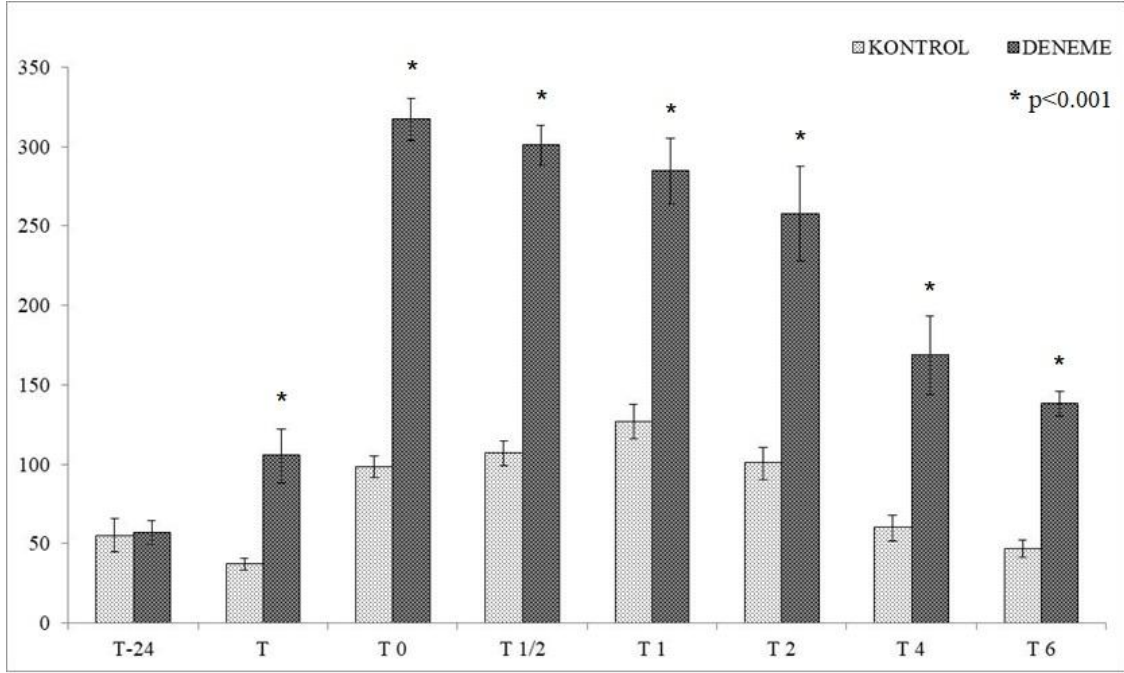
ile premedikasyon sırasında ve ikinci ile dördüncü saatlerde elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak benzerlik oluşmakla birlikte diğer ölçüm zamanları arasında fark bulunmaktadır ($p<0.001$).

Çizelge 3.1. Operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde elde edilen kan örneklerinde serum kortizol (ng/dL) düzeyleri (Ort±SEM).

Kan Örnekleme Zamanı (saat)	Kontrol (n=12)	Deneme (n=12)
T-24	55.05 ± 10.52 ^{bA}	56.91 ± 7.34 ^{dA}
T	36.87 ± 3.92 ^{bA}	105.42 ± 16.90 ^{cdB}
T 0.	98.41 ± 6.84 ^{aA}	316.92 ± 13.31 ^{aB}
T ½.	106.68 ± 7.85 ^{aA}	300.58 ± 12.67 ^{aB}
T 1.	126.66 ± 10.87 ^{aA}	284.42 ± 20.82 ^{aB}
T 2.	100.62 ± 10.10 ^{aA}	257.60 ± 29.66 ^{abB}
T 4.	59.89 ± 7.95 ^{bA}	168.48 ± 24.92 ^{abB}
T 6.	46.81 ± 5.57 ^{bA}	138.07 ± 7.98 ^{bcB}

Üst simgelerde küçük ^(abcd) ve büyük harfler ^(AB) ile belirtilen değerlerde sırasıyla gruplar içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmaktadır ($p<0.001$).

Ölçüm zamanlarına göre kontrol ve deneme grupları değerlendirildiğinde operasyondan 24 saat önceki serum kortizol düzeyleri grupları arasında istatistiksel olarak bir fark oluşturmazken, diğer ölçüm zamanlarındaki değerlerin deneme grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.001$) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Kontrol ve deneme gruplarında serum kortizol (ng/dL) düzeylerinin operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerdeki değişimi.

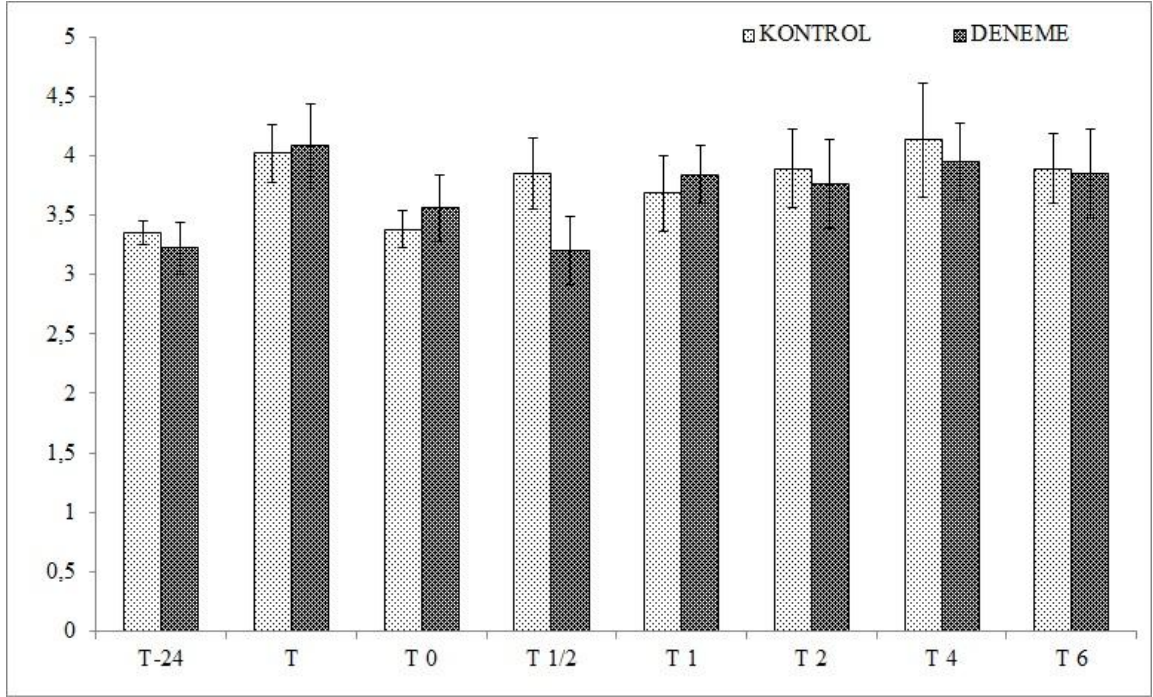
3.3. Serum Toplam Oksidan Durum ve Toplam Antioksidan Durum Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Kontrol ve deneme gruplarında elde edilen ortalama serum Total Oksidan Durum (TOS) ($\mu\text{mol/L}$) Çizelge 3.2’de verilmektedir. Kontrol grubundaki TOS düzeyleri ölçüm zamanlarına göre sayısal olarak artış ve/veya azalış göstermelerine rağmen bu değişimlerin istatistiksel olarak fark oluşturmadığı gözlemlendi. Bunun yanı sıra, deneme grubundaki TOS düzeyleri de benzer şekilde sayısal olarak değişkenlik göstermek ile birlikte bu değişimlerin de istatistiksel olarak fark oluşturmadığı belirlendi.

Çizelge 3.2. Operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde elde edilen kan örneklerinde serum Total Oksidan Durum (µmol/L) düzeyleri (Ort±SEM).

Kan Örnekleme Zamanı (saat)	Kontrol (n=12)	Deneme (n=12)
T-24	3.35 ± 0.10	3.22 ± 0.22
T	4.02 ± 0.24	4.08 ± 0.36
T0	3.38 ± 0.16	3.56 ± 0.28
T ½	3.85 ± 0.27	3.20 ± 0.10
T1	3.68 ± 0.32	3.84 ± 0.24
T2	3.89 ± 0.33	3.76 ± 0.37
T4	4.13 ± 0.48	3.95 ± 0.32
T6	3.89 ± 0.29	3.85 ± 0.37

Her bir ölçüm zamanında elde edilen ortalama serum TOS düzeylerinin kontrol ve deneme grupları arasında istatistiksel olarak fark ortaya koymadığı belirlendi (Şekil 3.3).



Şekil 3.2. Kontrol ve deneme gruplarında serum Total Oksidan Durum ($\mu\text{mol/L}$) düzeylerinin operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası $\frac{1}{2}$. saat (T $\frac{1}{2}$) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerdeki değişimi.

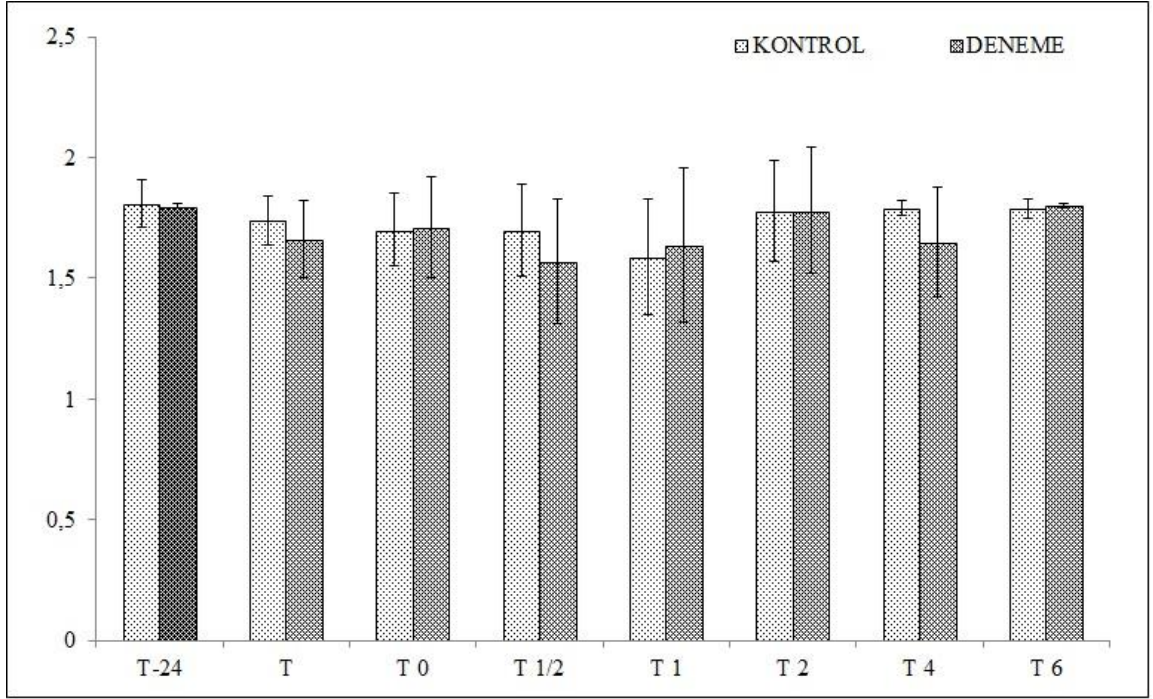
Sunulan çalışmada, kontrol ve deneme gruplarında elde edilen ortalama serum Total Antioksidan Durum (TAS) (mmol/L) Çizelge 3.3'te verilmektedir. Kontrol grubundaki serum TAS düzeylerinin bütün örneklem saatlerinde istatistiksel olarak fark oluşturmadığı izlendi. Bununla birlikte, operasyondan 24 saat önce elde edilen ortalama serum TAS değerinin operasyon sonrası ikinci saate kadar düşüş gösterdiği, dördüncü ve altıncı saatteki ölçümlerde tekrar yükseliş gösterdiği gözlemlendi.

Çizelge 3.3. Operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde elde edilen kan örneklerinde serum Total Antioksidan Durum (mmol/L) düzeyleri (Ort±SEM).

Kan Örnekleme Zamanı (saat)	Kontrol (n=12)	Deneme (n=12)
T-24	1.81 ± 0.10	1.80 ± 0.01
T	1.74 ± 0.10	1.66 ± 0.16
T0	1.70 ± 0.15	1.71 ± 0.21
T ½	1.70 ± 0.19	1.57 ± 0.26
T1	1.59 ± 0.24	1.64 ± 0.32
T2	1.78 ± 0.21	1.78 ± 0.26
T4	1.79 ± 0.03	1.65 ± 0.23
T6	1.79 ± 0.04	1.80 ± 0.01

Deneme grubundaki ortalama serum TAS değerleri de kontrol grubuna benzer şekilde tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak fark göstermedi. Bunun yanı sıra, operasyondan 24 saat önce elde edilen ortalama serum TAS değerinin dalgalı bir seyir gösterdiği, müteakip saatlerde düşüş gösteren değerlerin altıncı saatte tekrar operasyondan 24 saat önceki değere ulaştığı gözlemlendi.

Bütün ölçüm zamanlarına göre ortalama serum TAS değerlerinin kontrol ve deneme grupları arasında istatistiksel olarak bir fark oluşturmadığı belirlendi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Kontrol ve deneme gruplarında serum Total Antioksidan Durum (mmol/L) düzeylerinin operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerdeki değişimi.

3.4. Oksidatif Stres İndeksi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Kontrol ve deneme gruplarında elde edilen ortalama serum Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değerleri Çizelge 3.4'te verilmektedir.

Çizelge 3.4. Operasyondan 24 saat önce (T-24), premedikasyon sırasında (T), operasyonun hemen bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde elde edilen kan örneklerinde Oksidatif Stres İndeksi (TOS/TAS) düzeyleri (Ort±SEM).

Kan Örnekleme Zamanı (saat)	Kontrol (n=12)	Deneme (n=12)
T-24	1.85 ± 0.06	2.37 ± 0.27
T	1.79 ± 0.12	2.41 ± 0.22*
T0	2.30 ± 0.14	2.18 ± 0.22
T ½	2.48 ± 0.24	2.11 ± 0.20
T1	2.01 ± 0.18	2.30 ± 0.26
T2	2.08 ± 0.11	2.48 ± 0.34
T4	2.26 ± 0.13	2.16 ± 0.16
T6	2.09 ± 0.18	2.12 ± 0.20

* Gruplar arasında ilgili OSI değerleri istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05)

Kontrol grubundaki OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak fark oluşmadığı belirlenmekle birlikte, operasyon sonrası 1. saate kadar bu değerin yükseldiği ve daha sonra azalmaya başladığı gözlemlendi. Deneme grubunun da kontrol grubuna benzer şekilde ölçüm zamanlarına göre grup içerisinde istatistiksel olarak fark oluşturmadığı tespit edildi. Bununla birlikte, operasyon sonrası 4. saatte OSİ değerlerinin azalmaya başladığı gözlemlendi. Kontrol ve deneme grupları arasındaki değerler incelendiğinde sadece premedikasyon sırasında belirlenen OSİ değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark oluşturduğu tespit edildi ($p<0.05$).

3.5. Ağrı Skorlarının Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarında operasyon bitimini takiben devam ettirilen ağrı skorlamalarına ait veriler Çizelge 3.5'te verilmektedir. Buna göre; kontrol ve deneme gruplarında skorum zamanlarında elde edilen skor ortalamalarının her iki grup içerisinde istatistiksel olarak fark oluşturmadığı belirlendi. Bununla birlikte, her iki grup arasında da istatistiksel olarak fark oluşmadığı gözlemlendi.

Çizelge 3.5. Operasyon bitiminde (T0), operasyon sonrası ½. saat (T ½) ile 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde Modifiye Melbourne Ağrı Skalası'na göre elde edilen ağrı skorları (Ort±StD).

Kan Örnekleme Zamanı (saat)	Kontrol (n=12)	Deneme (n=12)
T 0.	3.00 ± 0.89	3.66 ± 0.81
T ½.	2.66 ± 0.51	2.83 ± 1.60
T 1.	2.56 ± 1.53	3.10 ± 0.51
T 2.	3.00 ± 0.63	2.66 ± 0.51
T 4.	2.83 ± 0.40	2.16 ± 0.75
T 6.	3.33 ± 1.63	2.50 ± 0.54

4. TARTIŞMA

Köpeklerde yaygın olarak gerçekleştirilen ovariohisterektomi, intraabdominal bölgede organ manipölasyonlarına bağlı olarak doku travması, yangı ve ağrıya neden olan bir elektif cerrahi girişimdir (Lemke ve ark., 2002). Pek çok araştırma ovariohisterektomi geçiren köpeklerin postoperatif 24 saat süresince ağrı ile ilişkili olarak davranış değişikliklerinin izlenebileceğini ifade etmektedir (Hardie ve ark., 1997; Kyles ve ark., 1998; Lemke ve ark., 2002; Tsai ve ark., 2013). Hasta sahibinin isteğine bağlı olarak gerçekleştirilen ovariohisterektomi, sıklıkla sağlıklı ve ağrısı bulunmayan hayvanlarda gerçekleştirilmektedir. Bu bağlamda, postoperatif stresin ve/veya ağrının değerlendirmesinde iyi bir model olduğu ileri sürülmekle birlikte stress ve ağrı çalışmalarında yaygın kullanıldığı göze çarpmaktadır (Benson ve ark., 2000; Devitt ve ark., 2005; Slingsby ve ark., 2006; Michelsen ve ark., 2012; Tsai ve ark., 2013, Yılmaz ve ark., 2014). Ovariohisterektomi kliniklerde sıklıkla gerçekleştirilen operasyonlardan olması nedeniyle (Yılmaz ve ark., 2010, Yılmaz ve ark., 2018), operasyonun gerçekleştirilmesindeki bazı faktörlerin postoperatif ve oksidatif stress ile ağrı üzerine etkilerinin (Benson ve ark., 2000; Devitt ve ark., 2005; Slingsby ve ark., 2006; Michelsen ve ark., 2012; Tsai ve ark., 2013, Yılmaz ve ark., 2014) değerlendirilmesi için sunulan çalışma elektif ovariohisterektomi geçiren köpekler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

On yıl ve üzerinde tecrübeye sahip deneyimli veteriner hekimlerin köpeklerde gerçekleştirilen ovariohisterektomi girişimini 13-28 dakika arasında (ortalama 17 dakika) tamamladıkları, deneyimsiz intörn öğrencilerin ise bu cerrahi girişimi 55-130 dakika (ortalama 87 dakika) arasında sonlandırdıkları ifade edilmektedir (Michelsen ve ark., 2012). Başka bir çalışmada, veteriner fakültesi son sınıf öğrencilerinin ovariohisterektomi operasyonlarını ortalama 92 dakikada ve 9.6 cm'lik ensizyon uzunluğundan tamamladıkları aktarılmaktadır (Harris ve ark., 2013). Sunulan çalışmada, intörn öğrencilerin deneme grubunda gerçekleştirdiği operasyonların 58.50 ± 6.28 dakika içerisinde ve 10.75 ± 1.40 cm ensizyon uzunluğunda tamamlandığı belirlendi. Çalışmada yürütülen operasyonların süre ve ensizyon uzunluklarının yukarıda sözü edilen çalışmalarda belirtilen değerler ile paralellik gösterdiği izlendi.

Tecrübeli hekimler tarafından gerçekleştirilen operasyonlarda cerrahi girişim süresinin ortalama 18.3 ± 3.9 dakika olduğu ve laparoskopik ovariohisterektomi süresinin de 20.8 ± 4 dakika arasında değiştiği vurgulanmaktadır (Devitt ve ark., 2005). Sunulan çalışmada kontrol grubunda operasyonların 1.88 ± 0.17 cm ensizyon uzunluğunda, 22.50 ± 4.50 dakikada tamamlandığı belirlenirken, bu verilerin tecrübeli hekimler tarafından yürütülen operasyon verileri ile benzer olduğu gözlemlendi.

Ovariohisterektomi gibi büyük abdominal cerrahi girişim gerçekleştirilen köpeklerde, kateşolaminler, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve insülin düzeyleri cerrahi manüplasyonlara yanıt olarak önemli derece artmaktadır. Bu artış, cerrahi girişim sırasında artmaya devam etmekte ve operasyonun bitimine doğru veya anezteziden çıkıştan kısa bir süreye kadar en yüksek seviyelere ulaşmaktadır. Ovariohisterektomiye bağlı stres kısa süreli olmakla birlikte preoperatif değerlere ulaşılması operasyonun tamamlanmasından sonraki beşinci saatte gerçekleşirken (Benson ve ark., 2000), kortizolün bazal seviyeye düşmesi postoperatif 24. saatlerde izlenebilmektedir (Church ve ark., 1994; Fox ve ark., 1994; Benson ve ark., 2000; Yılmaz ve ark., 2014). Serum kortizol düzeylerinin araştırılması, köpeklerde stres yanıtın değerlendirilmesi için iyi bir indikatör olarak göze çarpmaktadır. Bu nedenle, sunulan çalışmada postoperatif stres yanıtın değerlendirilmesi için serum kortizol düzeyleri ölçüldü.

Kontrol grubunda istatistiksel fark oluşturacak şekilde operasyon bitiminde yükselmeye başlayan kortizol düzeyinin, operasyon sonrası dördüncü saatte premedikasyon sırasındaki seviyelere düştüğü gözlemlendi (Çizelge 3.1). Deneme grubunda ise serum kortizol düzeyinin operasyon bitiminde istatistiksel olarak fark oluşturacak şekilde yükselmeye başlayarak operasyon sonrası altıncı saatte premedikasyon sırasındaki düzeylere düştüğü belirlendi (Çizelge 3.1). Her iki grupta da operasyon bitiminde yükselen ve daha sonra azalarak bazal düzeye inen serum kortizol düzeyinin izlediği bu seyrin, daha önceki çalışmalarla (Church ve ark. 1994, Fox ve ark. 1994, Benson ve ark., 2000; Kim ve ark., 2012; Yılmaz ve ark., 2014) uyumlu olduğu belirlendi. Bununla birlikte, deneme grubunda premedikasyon sırasındaki değerlere altıncı saatte ulaşılmasının nedeninin, bu gruptaki operasyon süresine ve ensizyon

uzunluğuna bağlı olarak daha fazla oranda şekillenen travma olduğu ileri sürülebilir. Diğer taraftan, kontrol ve deneme grupları arasında operasyondan 24 saat önceki serum kortizol düzeylerinin istatistiksel olarak bir fark oluşturmadığı izlenirken, diğer ölçüm zamanlarındaki değerlerin deneme grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi (şekil 3.1). Çalışmada elde edilen bu bulgudan hareketle, operasyon süresi, ensizyon uzunluğu ve/veya operasyon tecrübesinin serum kortizol düzeylerini etkileyen önemli faktörler olabileceği kanısına varıldı.

Prostaglandinler stres oluşturan şartlarda oluşan önemli belirteçlerdendir (Bugajski ve ark., 2004; Rettori ve ark., 2009). Bu hormonlar sadece kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), vasopresin ve ACTH salınımını (Gadek-Michalska ve ark., 2005) değil, aynı zamanda adrenal bezi direkt olarak etkileyerek steroidogenezis ve kortikosteron salınımını da uyarırlar (Wang ve ark., 2000; Mohn ve ark., 2005). Dolayısıyla, siklooksijenaz (COX) inhibisyonu aracılığı ile prostaglandin inhibisyonunun sağlanması serum kortizol düzeyinin azalmasına öncülük edebilmektedir (Yılmaz ve ark 2014). Sunulan çalışmada, etik değerler açısından deneme ve kontrol gruplarına premedikasyon sırasında meloksikam uygulaması yapıldı. Meloksikam enjeksiyonunun COX inhibisyonu sağlayarak kortizol seviyelerini de etkilemesi beklenmekle birlikte meloksikamın seçici COX2 özelliğe sahip olması ve buna bağlı olarak orta ve uzun dönemde prostaglandin salınımını inhibe etmiş (Distel et al. 1996) olabileceği için kortizol seviyelerinde etkili olmadığı düşünölmektedir. Bunun yanı sıra, meloksikam enjeksiyonu yapılmış köpeklerde ovariohisterektomi sonrası 2.5 saate kadar serum kortizol seviyelerinin yüksek seyrettiği ifade edilmektedir (Yılmaz ve ark 2014). Sunulan çalışmada, intörn öğrenciler tarafından yürütölen operasyonların cerrahi girişim süresi ve ensizyon uzunluğuna bağlı olarak oluşan travma ile ilişkili bir şekilde kortizol düzeylerinde değişikliğe neden olduğu ileri sürölmektedir.

Vücutta oluşan oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS)'nin üretimi ve bu reaktiflerin detoksifiye edilmesi için gerekli antioksidant savunma mekanizmasının yeteneği arasındaki dengeyi ifade etmektedir (Sies, 1997). Cerrahi girişim sırasında oluşan yoğun oksidatif stres daha şiddetli hücresel yıkım ile sonuçlanarak hastaların postoperatif süreçlerini olumsuz etkilemekte (Sies, 1997) ve dolayısıyla oksidatif stresin

azaltılması önemli hale gelmektedir (Lee ve Kim, 2014). Sunulan çalışmada, serum TOS ve TAS değerleri, sırasıyla total oksidatif stres yansımaları ve oksidatif strese karşı oluşan yanıtın değerlendirilmesi için ölçüldü. Sözü edilen oksidatif stres parametreleri, cerrahi girişim sırasında dolaylı olarak organ mikrosirkülasyonunda değişikliklere sebep olabilmektedir (Erel, 2004). Vücutta sirküle eden kan, reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerinin önlemek için pek çok antioksidant molekül içermektedir. Çeşitli antioksidantların birlikte etkileşimleri ile organlar oksidatif strese karşı korunmaktadırlar (Erel 2004). Herhangi bir cerrahi girişim normal vücut homeostazisinde geniş çaplı değişikliklere sebep olması cerrahi stres olarak adlandırılmaktadır (Anup ve Balasubramanian, 2000; Anup ve ark., 1999). Sunulan çalışmada, anestezi indüksiyonunun ve cerrahi girişimin oksidatif stresi artırması (Koksal ve Kurban, 2010; Lee ve Kim, 2014) beklenmesine rağmen, kontrol ve deneme gruplarında sayısal olarak değişkenlik göstermek ile birlikte bu değişimlerin istatistiksel olarak fark oluşturmadığı belirlendi. Diğer taraftan, gruplar arasında da istatistiksel olarak farklılık izlenmedi. Ortaya konulan bu sonuçların, çalışmada kullanılan hayvan sayısının artırılmasına bağlı olarak değişebileceği ileri sürülmekle birlikte; deneme grubunda oksidatif durumda artış izlenebileceği düşünülmektedir.

Sunulan çalışmada elde edilen TAS değerleri incelendiğinde; kontrol ve deneme gruplarında bütün örneklem saatlerine göre istatistiksel olarak fark oluşmadığı izlendi. Bununla birlikte, kontrol grubunda dördüncü ve altıncı saatlerde, deneme grubunda ise operasyon sonrası altıncı saatte, operasyondan 24 saat önceki değere ulaştığı gözlemlendi. Organizma, serbest oksijen reaktiflerin detoksifikasyonuna antioksidant savunma mekanizmasını oluşturarak cevap vermektedir (Sies, 1997). Deneme grubunda, operasyon süresine bağlı olarak antioksidant yanıtın kontrol grubuna göre biraz yavaş şekillendiği ileri sürülebilir. Diğer taraftan, bütün ölçüm zamanlarına göre ortalama serum TAS değerlerinin kontrol ve deneme grupları arasında istatistiksel olarak bir fark oluşturmaması nedeniyle tecrübe ile birlikte operasyon süresinin ve/veya enfüzyon uzunluğunun antioksidant performansı etkileyebileceği düşünülmektedir.

Sunulan çalışmada, kontrol ve deneme gruplarındaki OSI değerleri arasında istatistiksel olarak fark oluşmadığı belirlenmekle birlikte, kontrol grubunda operasyon

sonrası 1. saatte ve deneme grubunda ise 4. saatte OSİ değerlerinin azalmaya başladığı gözlemlendi. Karın duvarının cerrahi olarak açılması ve bağırsakların manüplasyonunun enterositlerdeki oksidatif strese öncülük ettiği ifade edilmektedir (Anup ve ark., 1999). Bunun yanı sıra, bu değişikliklerin 24 saat boyunca stabil olduğu (Anup ve ark., 1999), insanlardaki histerektomi operasyonlarında peritona dikiş uygulanan veya uygulanmayan olgularda total antioksidan değerlerin aynı seyrettiği aktarılmaktadır (Szymczyk ve ark., 2003). Öte yandan, oksidatif/antioksidatif durumun operasyon tekniği (laparoskopik veya açık teknik) ve operasyon süresi ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Anup ve ark., 1999; Kozlik ve ark., 2015). Daha az travmatik olan cerrahi girişimlerin daha az oksidatif strese neden olduğu da belirtilmektedir (Bukan, 2004). Sunulan çalışmada, deneme grubunda operasyon sonrası 4. saatte OSİ değerlerinin azalmaya başlamasının nedeninin, operasyon tekniği ve süresine bağlı olarak daha yüksek ölçülen TOS değerlerinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Buna ilaveten, sadece premedikasyon sırasında belirlenen OSİ değerinin deneme grubunda yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Bunun nedeninin, premedikasyon sırasında deneme grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek TOS ve daha düşük TAS seviyesinden kaynaklandığı görüldü. Rutin cerrahi girişim sırasında, antioksidan durumu değiştirmeyecek bir uygulama yapılmaması halinde, oksidatif stresi arttırmayacak uygulamaların (operasyon süresi vb) oksidatif stres indeksinin yükselmemesini sağlayabileceği düşünülmektedir.

Ağrı skalalarına göre yapılan değerlendirmelerin çoğu tam olarak ihtiyacı karşılamamakta ve bu özelliğini subjektif bir değerlendirme olmasından almaktadır (Mathews, 2000; Mathews ve ark., 2014; Epstein ve ark., 2015). Bununla birlikte, günümüzde sıklıkla kullanılan ağrı skalaları arasında Glasgow kompozit ağrı skalası ve kısa formu (Reid ve ark., 2007; Mathews ve ark., 2014; Epstein ve ark., 2015), Ontarino Veteriner Koleji ağrı skalası (Mathews, 2000), Melbourne ağrı skalası (UMPS) (Firth ve Haldane, 1999; Hansen, 2003) ve Modifiye Melbourne ağrı skalası sayılabilmektedir (Odete ve Lesley 2013). Ağrı skalalarının pek çoğunda ağrıya yanıt olarak şekillenen davranışlar, sayısal olarak puanlandırılarak elde edilen toplam değerler ağrı skorlarını oluşturmaktadır (Mathews ve ark. 2014; Epstein ve ark. 2015). Melbourne ağrı sklası bu açıdan incelendiğinde, daha hassas ve spesifik bir değerlendirme yöntemi olarak

karşımıza çıkmaktadır (Firth ve Haldane, 1999). Sunulan çalışmada, sözü edilen pratik ve güvenilir bir metot olması bakımından postoperatif ağrının değerlendirilmesinde Modifiye Melbourne ağrı skalası kullanıldı. Bu skarlama sistemine göre kontrol ve deneme grupları içinde ve gruplar arasında ağrı skorlarının istatistiksel olarak fark oluşturmadığı belirlendi. Anestezi şeklinin, operasyon süresinin, ensizyon uzunluğunun ve tecrübenin ağrı skorlamasında etki etmesi bilinmekle (Devitt ve ark., 2005; Michelsen ve ark., 2012; Carpanter ve ark., 2004; Campagnol ve ark., 2012) birlikte deneme grubundaki ağrı skorlarının, beklenenin aksine düşük seviyede olduğu izlendi. Bunun nedeninin, premedikasyon sırasında uygulanmış olan meloksikam enjeksiyonu ve sürenin uzun olmasına rağmen şiddetli ağrıya neden olmayacak düzeyde travma şekillenmesi olduğu düşünülmektedir.

5. SONUÇ

Sunulan çalışmada, operasyon süresi ve ensizyon uzunluğunun serum kortizol düzeylerinin yükselmesinde etkili olduğu ve oksidatif stresi etkileyebileceği kanısına varıldı. Bunun yanı sıra, intörn öğrenciler tarafından yapılan ovariohisterektomi operasyonlarının da güvenle gerçekleştirilebileceği ve operasyon sonrası davranış değişikliklerine neden olmadığı düşünülmektedir.



ÖZET

Ovariohisterektomi yapılan köpeklerde cerrahi yaklaşımın postoperatif ve oksidatif stres ile ağrı üzerine etkisi

Sunulan çalışmada, operasyon süresi ve ensizyon uzunluğu gibi farklı cerrahi yaklaşımların postoperatif ve oksidatif stres ile ağrı üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada, kliniğimize ovariohisterektomi (OHE) amacıyla getirilen yaşları 1-3 arasında olan ve ortalama 25 ± 2.1 kg canlı ağırlığa sahip farklı ırklardan toplam 24 adet dişi köpek kullanıldı. Kontrol grubunu (n=12) tecrübeli bir hekim tarafından operasyonu yapılan köpekler oluştururken, deneme grubunu (n=12) intörn öğrenciler tarafından operasyonu gerçekleştirilen köpekler oluşturdu. İlk kan örneği operasyondan 24 saat önce (T-24) alındı. Operasyonlar genel anestezi altında gerçekleştirilirken premedikasyon sırasında (T) da kan örnekleri alındı. Sonra değerlendirmek üzere kan örneklemelerine operasyonun hemen bitiminde (T0) ve operasyon sonrası 30. dakikada (T ½) ve 1. (T1), 2. (T2), 4. (T4) ve 6. (T6) saatlerde venöz kan örnekleri alındı. Ağrının değerlendirilmesi için Modifiye Melbourne (MM) Ağrı Skalası kullanıldı. Deneme grubundaki hayvanlar aynı anestezi, operasyon ve kan örneklemeleri prosedürlerinde intörn öğrenciler tarafından opere edildi. Her iki grupta da ensizyon uzunluğu ve operasyon süresi kayıt altına alındı.

Kontrol ve deneme grupları arasında operasyondan 24 saat önceki serum kortizol düzeylerinin istatistiksel olarak bir fark oluşturmadığı izlenirken, diğer ölçüm zamanlarındaki değerlerin deneme grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.001$). Total antioksidan durum ve total oksidan durum düzeyleri incelendiğinde; kontrol ve deneme gruplarında bütün örneklem saatlerine göre istatistiksel olarak fark oluşmadığı izlendi. Kontrol ve deneme gruplarındaki oksidatif stres indeksi (OSİ) değerleri arasında istatistiksel olarak fark oluşmadığı belirlenmekle birlikte, kontrol grubunda operasyon sonrası 1. saatte ve deneme grubunda ise 4. saatte OSİ değerlerinin azalmaya başladığı gözlemlendi. Modifiye Melbourne ağrı skorlama sistemine göre kontrol ve deneme grupları içinde ve gruplar arasında ağrı skorlarının istatistiksel olarak fark oluşturmadığı belirlendi.

Sonuç olarak; operasyon süresi ve ensizyon uzunluğunun serum kortizol düzeylerinin yükselmesinde etkili olduğu ve oksidatif stresi etkileyebileceği, postoperatif ağrı açısından değerlendirildiğinde; intörn öğrenciler tarafından yapılan ovariohisterektomi operasyonlarının da güvenle gerçekleştirilebileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Kortizol, TAS, TOS, ağrı, köpek

SUMMARY

Effect of surgical approach in ovariohysterectomy on postoperative and oxidative stress and pain in bitches

In the present study, it was aimed to investigate the effect of different surgical approach such as duration of surgery and incision length on postoperative stress and oxidative stress or pain in bitches.

A total of 24 bitches which were brought to the our clinic for ovariohysterectomy, aged between 1 and 3 and weighed 25 ± 2.1 kg on average. Control group (n=12) was consisted of bitches that were operated by a experienced surgeon, while the dogs in experiment group (n=12) was operated by intern students. First blood sample was taken 24 hour before the surgery (T-24). The surgery was performed under general anaesthesia, whereas blood sample was taken during premedication. Blood sampling for further analysis was continued end of surgery (T0) and 30 minutes (T ½), one hour (T1), two hours (T2), four hours (T4) and six hours (T6) after surgery. Modified Melbourne Pain Scale was used for the evaluation of pain. Same anaesthesia, operation and blood sampling procedures were used in both control and experiment groups. Incision length and duration of surgery were recorded.

It was observed that the concentrations of serum cortisol did not show any significant difference 24 hour before surgery in control and experiment groups, while the concentratitons of serum cortisol measured at other times were higher in experiment group than those detected in control group ($p < 0.001$).

When the total antioxidant status and total oxidant status were evaluated, it was found that there was no statistical difference in and between groups. Although no statistically significant difference was found between the OSI values in the control and experimental groups, OSI values started to decrease at the first and fourth hour after the surgery in the control and experimental groups, respectively. According to the modified Melbourne pain scoring system, pain scores were not statistically different in the control and experimental groups and between the groups.

In conclusion, it was found that the increment of concentrations of cortisol might be related to duration of surgery and incision length and affect the oxidative stress, however ovariohysterectomy is safely performed by intern students, when postoperative pain was evaluated.

Key words:Cortizol,TAS,TOS,pain,dog

KAYNAKLAR

- ADIN, C.A. (2011). Complications of ovariohysterectomy and orchiectomy in companion animals. *Veterinary Clinics: Small Animals Practice* 41, 1023-1039.
- AL-CHAER, E.D., TRAUB, R.J. (2002). Biological basis of visceral pain: recent developments, *Pain*, 96, 221-225. Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul.
- ANUP, R., APARNA, V., PULIMOOD, A. BALASUBRAMANIAN, K. A. (1999). Surgical stress and the small intestine: role of oxygen free radicals. *Surgery* 125: 560-569.
- ANUP, R., BALASUBRAMANIAN, K..A. (2000). Surgical stress and the gastrointestinal tract. *J. Surg. Res.* 92: 291-300.
- ASLAN, S., GÜNGÖR, Ö. (2013). Üremenin denetlenmesi Kaymaz M., Fındık M., Rışvanlı A., Köker A.. Köpek ve kedilerde doğum ve jinekoloji, P:81-107 Medipres matbaacılık
- BALL, R.L., BIRCHARD, S.J., MAY, L.R., THRELFALL, W.R., YOUNG, G.S. (2010). Ovarian remnant syndrome in dogs and cats: 21 cases. *Journal of the American veterinary medical association* 236 (5), 548-553.
- BAYSAL E, TAYSI S, AKSOY N, UYAR M, CELENK E, KARATAS ZA, TARAKCIOGLU M, BILINC H, MUMBUC S, KANLIKAMA M. (2012). Serum paraoxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16: 770-774.
- BAYSAL, E., TAYSI, S., AKSOY, N., UYAR, M., ÇELENK, F., KARATAS, Z. A., TARAKCIOGLU, M., BENCHARİF, D., AMIRAT, L., GARAND, A. (2010). Tainturier D. Ovariohysterectomy in bitch. *Obstetrics and Gynecology Internatinol*, 1-8.
- BENCHARİF D, AMİRAT, L., GARAND, A., TAİNTURİER, D. (2010). Ovariohysterectomy in bitch. *Obstetrics and Gynecology Internatinol* , 1-8.
- BENSON, G.J., GRUBB, T.L., NEFF- DAVIS, C., OLSON, W.A., THURMON, J.C., LİNDNER, D. L., VANİO, O. (2000). Perioperative stress response in the dog: effect of pre- emptive administration of medetomidine. *Veterinary surgery*, 29(1): 85-91.
- BILINC, H., MUMBUC, S., KANLIKAMA, M. (2012). Serum paraoxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 16: 770-774.
- BURROW, R., BATCHELOR, D., CRIPPS, P. (2005). Complications observed during and after ovariohysterectomy of 142 bitches at a veterinary teaching hospital. *Veterinary Record* 157, 829-833.
- CAMPAGNOL, D., TEIXEIRA- NETO, F. J., MONTEIRO, E. R., RESTITUTTI, F., MINTO, B. W. (2012). Effect of intraperitoneal or incisional bupivacaine on pain and the analgesic requirement after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 39(4), 426-430.

- CARPENTER, R.E., WILSON, D.V., EVANS, A.T. (2004). Evaluation of intraperitoneal and incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog. *Vet Anaesth Analg* 31, 46–52.
- CHURCH, D. B., NICHOLSON, A. I., ILKIW, J. E. EMSLIE, D. R. (1994). Effect of non-adrenal illness, anaesthesia and surgery on plasma cortisol concentrations in dogs. *Research in Veterinary Science* 56,129-131.
- CONCANNON, P.W. (1995). Reproductive endocrinology, contraception and pregnancy termination in dogs. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds.). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Fourth edition. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. 1625-1636.
- CONCANNON, P.W., MEYERS-WALLEN, V.N. (1991). Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 198 (7): 1214–1225.
- CRANE, S.W. (1987). Perioperative analgesia: A surgeon's perspective, *JAVMA*, 191, 10, 1254-1257.
- DEMİR, O. (2018). Köpeklerde ovaryohisterekтоми operasyonu sonrası erken dönem ultrasonografi bulguları (Master's thesis).
- DETORA, M., MCCARTHY, R.J. (2011). Ovariohysterectomy versus ovariectomy for elective sterilization of female dogs and cats: is removal of the uterus necessary. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 239(11),1409-1412.
- DEVITT, C.M., COX, R.E., HAILEY, J.J. (2005). Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(6), 921-927.
- DİSTEL, M., MUELLER, C., BLUHMKİ, E., FRIES, J. (1996). Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br J Rheumatol* 35 (Suppl 1): 68-77.
- DÖNMEZ, N. (1995). Ağrı ve ağrının endojen mekanizmalarca engellenmesi, S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Semineri
- DUTHIE, D.J.R. (1994). The physiology and pharmacology of pain In “Anesthesia” Ed. by Nimma WS, Rowbotham G, Smith G, Second Edition, 119-131, Blackwell Scientific Publications.
- DYCE, K.M., SACK, W.O. (1987). Wensing CJG. *Textbook of the Veterinary Anatomy*. WB Saunders Company, Philadelphia.
- EPSTEIN, M. E., RODAN, I., GRIFFENHAGEN, G., KADRLIK, J., PETTY, M. C., ROBERTSON, S. A., SIMPSON, W. (2015). 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 17(3), 251-272.
- ERDİNE, S. (2000). Ağrı, 1. Baskı, Alemdar Ofset. İstanbul.

- EREL, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin. Biochem.* 37: 277-285.
- EREL, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin. Biochem.* 38: 1103-1111.
- EVANS, H.E., LAHUNTA, A. (2013). Female genital organs. In: Miller's Anatomy of the Dog- E-Book, 4th ed. Elsevier Health Sciences, Riverport Lane, 386-395.
- FAYRER-HOSKEN, R.A., DOOKWAH, H.D., BRANDON, C.I. (2000). Immunocontrol in dogs. *Animal Reproduction Science* 60-61: 365-373.
- FIRTH, A. M., HALDANE, S. L. (1999). Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214, 651-659.
- FOX, S.M., MELLOW, D. J., FIRTH, E. C., HODGE. H. LAWOKO, C.R.O. (1994). Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. *Research in Veterinary Science* 57,110-118.
- GADEK-MICHALSKA, A., SPYRKA, J., BUGAJSKI, J. (2005). Psychosocial stress affects the involvement of prostaglandins and nitric oxide in the lipopolysaccharide-induced hypothalamic-pituitary-adrenal response. *J Physiol Pharmacol* 56: 287-298.
- GOETHEM, B.V., OKKENS, A.S., KIRPENSTEIJN, J. (2006). Making a rational choice between ovariectomy and ovariohysterectomy in the dog: A discussion of the benefits of either technique. *Veterinary Surgery* 35, 136-143.
- HANSEN, B.D. (2003). Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. *ILAR journal*, 44(3), 197-205.
- HARDIE, E.M., HANSEN, B.D., CARROLL, G.S. (1997). Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what's normal? *Appl Anim Behav Sci* 51, 111-128.
- HARRIS K.P, ADAMS V.J, FORDYCE P., LADLOW J. (2013) Comparison of surgical duration of canine ovariectomy and ovariohysterectomy in a veterinary teaching hospital. *J Small Anim Pract.* 54(11):579-583.
- HOLDEN, J.E., PIZZI, J.A. (2003). The challenge of chronic pain, *Advanced Drugs Delivery*, 55, 935-948.
- HORSTMAN, C.L., CONZEMINUS, M.G., EVANS, R. GORDON, W.J. (2004). Assessing the Efficacy of perioperative Oral Carprofen after Cranial Cruciate Surgery Using Noninvasive, Objective Pressure Platform Gait Analysis, *Veterinary Surgery*, 33, 286-292.
- HOWE, L.M. (2006). Surgical methods of contraception and sterilization, *Theriogenology* 66, 500-509.
- JANSSENS, L.A.A, ROGERS, P.A.M., SCHOEN, A.M. (1988). Acupuncture analgesia: a review, *The Veterinary Record*, 122, 355-358.
- JEZOVA, D., JURANKOVA, E., MOSNAROVA, A., KRIŠKA, M., ŠKULTETYOVA, I. (1996). Neuroendocrine response during stress with relation to gender differences, *Acta Neurobiol.*, 56, 779-785.

- JOHNSON, C.B., TAYLOR, P.M., YOUNG, S.S., BREARLEY, J.C. (1993). Postoperative analgesia using Phenylbutazone, Flunixin or Carprofen in horses, *Veterinary Record*, 133, 336-338.
- JOHNSTON, S.D, KUSTRITZ, M.V.R., OLSON, P.N.S. (2001). Canine and Feline Theriogenology. WB Saunders Company, Philadelphia.
- JOHNSTON, S.D. (1991). Questions and answers on the effects of surgically neutering dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 198 (7): 1206–1214.
- K. P. HARRIS, V. J., ADAMS, P., FORDYCE, J., LADLOW. (2013). Comparison of surgical duration of canine ovariectomy and ovariohysterectomy in a veterinary teaching hospital. *Journal of Small Animal Practice* 54, 579-583
- KALAYCIOĞLU, L., SERPEK, B., NIZAMLIOĞLU, M., BAŞPINAR, N., TIFTİK, A.M. (1998). Biyokimya, Birinci Baskı, Selçuk Üniversitesi Yayinevi, Konya.
- KIRŞAN, İ., ENGİNLER, S.Ö., TOYDEMİR, T.S.F., ERZENGIN, Ö.M., SÖNMEZ, K., ŞENNAZLI, G. (2013). Gynaecological complications following improper ovariohysterectomy in a dog. *International Journal of Veterinary Science* 2 (4), 121-124.
- KİM, Y.K., LEE, S.S., SUH, E.H., LEE, L., LEE, H. C., LEE, H. J., YEON, S.C. (2012). Sprayed intraperitoneal bupivacaine reduces early postoperative pain behavior and biochemical stress response after laparoscopic ovariohysterectomy in dogs. *The Veterinary Journal*, 191(2), 188-192.
- KOKSAL, H., KURBAN, S. (2010). Total oxidant status, total antioxidant status, and paraoxonase and arylesterase activities during laparoscopic cholecystectomy. *Clinics* 65: 285-290.
- KOZLIK, J., PRZYBYŁOWSKA, J., MIKRUT, K., ZUKIEWICZ-SOBCZAK, W.A., ZWOLINSKI, J., PIATEK, J., SOBCZAK, P. (2015). Selected Oxidative Stress Markers in Gynecological Laparoscopy. *Videosurgery Miniinv*, 10, 92-100.
- KROIN, J.S., BUVANENDRAN, A., WATTS, D.E., SAHA, C., TUMAN, K.J. (2006). Upregulation of cerebrospinal fluid and peripheral prostaglandin E2 in a rat postoperative pain model, *Anesthetic Pharmacology*, 103, 2, 334-343.
- KUSTRITZ, M.V.R. (1998). Early spay and neuter. *Managing Canine Reproduction*, *Veterinary Learning Systems* 129-31.
- KUSTRITZ, M.V.R. (1999). Early spay-neuter in the dog and cat. *Veterinary Clinics of North America* 29 (4): 935-943.
- KUSTRITZ, R. (2012). Effects of surgical sterilization on canine and feline health and on society. *Reproduction in Domestic Animals* 47(4), 214-222.
- KYLES, A.E., HARDIE, E.M., HANSEN, B.D., PAPICH, M.G. (1998). Comparison of transdermal fentanyl and intramuscular oxymorphone on post-operative behaviour after ovariohysterectomy in dogs. *Research in veterinary science*, 65(3), 245-251.
- LEAKE, R., BRODERICK, J.E. (1998). Treatment efficacy of acupuncture: a review of the research literature, *Int Med*, 1, 3, 107-115.

- LEE J.Y., KIM M.C. (2014). Comparison of oxidative stress status in dogs undergoing laparoscopic and open ovariectomy. *J. Vet. Med. Sci.* 76(2): 273–276.
- LEMKE, K.A., RUNYON, C.L., HORNEY, B.S. (2002). Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 221, 1268–1275
- MATHEWS, K., KRONEN, P. W., LASCELLES, D., NOLAN, A., ROBERTSON, S., STEAGALL, P. V., YAMASHITA, K. (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice*, 55(6): E10-E68.
- MATHEWS, K.A. (2000). Pain asesment and general approach to management. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, **30**:729-755.
- MCENTEE, K. (1990). Reproductive pathology of domestic mammals. Academic Press, Inc. San Diego, California, USA, 154.
- MEHENDALE, A.W., PATRICK, D., GOLDMAN, M. (2004). Managing Chronic-Pain Patients in the New Millennium: Clinical Basis and Regulatory Viewpoint from Texas, *Pain Practice*, 4, 2, 105-129.
- MICHELSSEN, J., HELLER, J., WILLS, F., NOBLE, G. K. (2012). Effect of surgeon experience on postoperative plasma cortisol and C- reactive protein concentrations after ovariohysterectomy in the dog: a randomised trial. *Australian veterinary journal*, 90(12), 474-478.
- MOHN, C.E., FERNANDEZ-SOLARİ, J., DE LAURENTİİS, A., PRESTİFİLİPPO, J.P., DELACAL, C., FUNK, R., BORNSTEİN, S.R., MCCANN, S.M., RETTORİ, V. (2005). The rapid release of corticosterone from the adrenal induced by ACTH is mediated by nitric oxide acting by prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 6213-6218.
- NESS, T.J., GEBHART, G.F. (1990). Visceral pain: a review of experimental studies, *Pain*, 41,167-234.
- NOYAN, A . (1993). Fizioloji Ders Kitabı, 7. Baskı, Meteksan A.Ş., Ankara.
- ODETTE, O., LESLEY, J. S. (2013). A comparison of epidural analgesia provided by bupivacaine alone, bupivacaine + morphine or bupivacaine + dexmedetomidine for pelvic orthopedic surgery in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 40, 527-536.
- PADDLEFORT, R.R. (1999). *Manual of Small Animal Anesthesia*, Second Edition, W.B. Saunders Company.
- QUEYRAS, A., CAROSI, M. (2004). Non-invasive techniques for analysing hormonal indicators of stres, *Ann Ist Super Sanita*, 40, 211-221.
- RAINVILLE, P. (2002). Brain mechanisms of pain affect and pain modulation, *Current Opinion in Neurobiology*, 12, 195-204.

- RAJA, S.N., MEYER, R.A., CAMPBELL, J.N. (1988). Peripheral mechanism of somatic pain, *Anesthesiology*, 68, 571-590.
- REICHLER, I.M., PFEIFFER, E., PICHE, C.A., JÖCHLE, W., ROOS M, HUBLER, M., ARNOLD, S. (2004). Changes in plasma gonadotropin concentrations and urethral closure pressure in the bitch during the 12 months following ovariectomy. *Theriogenology* 62(8), 1391-1402.
- REID, J., NOLAN, A.M., HUGHES, J. M. L., LASCELLES, D., PAWSON, P, SCOTT, E.M. (2007). Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Animal Welfare* 16, 97-104.
- ROMAGNOLI, S., SONTAS H. Prevention of breeding in the female. In: England G, Heimendahl A. (Editor). *Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology*. Quedgeley UK: British Small Animal Veterinary Association (BSAVA) 2010:23-33
- SANGSTER, C. (2005). Ovarian remnant syndrome in a 5-year-old bitch. *Canadian Veterinary Journal* 46, 62-64.
- SIES, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp. Physiol.* 82: 291-295.
- SLINGSBY, L.S., MURISON, P.J., GOOSSENS, L., ENGELN, M., WATERMAN- PEARSON, A.E. (2006). A comparison between pre- operative carprofen and a long- acting sufentanil formulation for analgesia after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 33(5): 313-327.
- SONTAŞ, B.H. (2005). Dişi Köpeklerde Erken Yaşta Uygulanan Total Ovaryohisterektomi Operasyonun Kemik, Davranış ve Gelişim Üzerine Etkileri, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- SORKIN, L.S., WALLECE, M.S. (1999). Acute Pain Mechanism, *Surgical Clinics of North America*, 79, 2, 213-229.
- SREENU, M., KUMAR, P.R., SAILAJA, B. (2015). Surgical management of stump pyometra in a bitch. *International Journal of Livestock Research* 2015, 5(12), 49-52.
- SZYMCZYK, G., BELTOWSKI, J., MARCINIĄK, A., KOTARSKI, J. (2003). Assessment Of Serum Lipid Peroxide Levels And Antioxidant Status in Females Who Had Undergone Total Abdominal Hysterectomy Without Closing of the Peritoneum. *Ginekol Pol*, 74, 1397-403.
- ŞANLI, Y., KAYA, S. (1994). *Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağtım Seçenekleri*, 2. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara
- TEKE, Z., KESKIN, A. (2008). Hematolojik hastalıklarda acil cerrahi. *Pamukkale Tıp Dergisi* 1, 73-81.
- TSAİ, T.Y., CHANG, S.K., CHOU, P.Y., YEH, L.S. (2013). Comparison of postoperative effects between lidocaine infusion, meloxicam, and their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 40(6), 615-622

- ÜNAL, F. (2003). Postkoital LHRH uygulamasının disi tavsanlarda kontraseptif etkisinin araştırılması, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi.
- VERSTEGEN, J., ONCLIN, K. (2002). Estrous control in the bitch. WSAVA Proceedings, 27 WSAVA Congress.
- WALLACE, M.S. (1991). The ovarian remnant syndrome in the bitch and queen. *Veterinary Clinics of North America*, 21, 501-507.
- WANG, H., WALKER, S.W., MASON, J.I., MORLEY, S.D., WILLIAMS, B.C. (2000). Role of arachidonic acid metabolism in ACTH-stimulated cortisol secretion by bovine adrenocortical cells. *Endocr Res* 26: 705-709.
- WOO, Y.C., PARK, S.S., SUBIETA, A.R. (2004). Changes in tissue pH and tempature after incision indicate acidosis may contribute to postoperative pain, *Anesthesiology*, 101, 2, 468-475.
- YILMAZ, O., BİRDANE, M.K., YAZICI, E., ÇELİK, H.A., ÖZENÇ, E., BAKİ, ACAR, D., UÇAR, M. (2010). Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Kliniğine 2001-2009 Yılları Arasında Getirilen Hayvanlara Toplu Bakış. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg* 5 (1), 13-20.
- YILMAZ, O., ÇELİK, H.A., ÖZENÇ, E., BAKİ, ACAR, D., BİRDANE, M.K., YAZICI, E., UÇAR, M. (2018). Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Kliniğine 2008-2017 Yılları Arasında Getirilen Vakalara Toplu Bakış. Çetin H, editör. *Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Kliniklerine Getirilen Vakaların Analizi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; p.1-6. Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri-Doğum ve Jinekoloji - Özel Konular
- YILMAZ, O., KORKMAZ, M., JAROSZEWSKI, J.J., YAZICI, E., ULUTAS, E., SARITAS, Z.K. (2014). Comparison of flunixin meglumine and meloxicam influence on postoperative and oxidative stress in ovariohysterectomized bitches. *Polish J Vet Sci* 17 (3), 493-499.
- YILMAZ, Ö.T., TOYDEMİR, T.S.F., KIRŞAN, I., UCMAK, Z.G., KARACAM, E.C. (2015). Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool for avarian remnant sydrome in bitches. *Veterinary Research Communications* 39, 159-162.

ÖZGEÇMİŞ

Veteriner hekim Merve ALTOP, 1991 yılında Afyonkarahisar’da doğdu. İlkokul ve ortaokul eğitiminden sonra lise eğitimini 2009 yılında Fatih lisesi’nde tamamladı. 2010 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nde üniversite eğitime başladı. Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesinden 2015 yılında bölüm ikinciliğiyle Veteriner Hekim ünvanı ile mezun oldu. Aynı yıl içerisinde AKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimi ile birlikte özel sektörde çalışma hayatına başladı.

